

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-143650

(P2000-143650A)

(43)公開日 平成12年5月26日(2000.5.26)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 277/34		C 0 7 D 277/34	4 C 0 3 3
A 6 1 P 1/02		A 6 1 K 31/00	6 0 1 B 4 C 0 6 3
19/10			6 1 9 E 4 C 0 8 6
27/02			6 2 7 A
29/00			6 2 9 A
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 42 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平10-323767

(22)出願日 平成10年11月13日(1998. 11. 13)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 川村 紀明

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ803号

(72)発明者 山下 敏郎

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ1004号

(74)代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規チアゾリジン誘導体、その製造法および用途

(57)【要約】

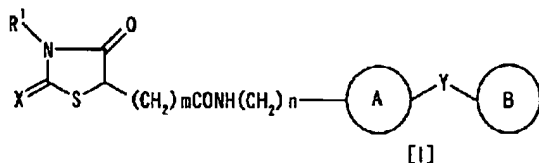
【課題】新規メタロプロテアーゼ剤を提供する。

【解決手段】式

【化1】

示し、mは1または2を示し、nは0または1を示す。】で表される化合物またはその塩。

【効果】上記化合物は優れたメタロプロテアーゼ阻害作用を有する。

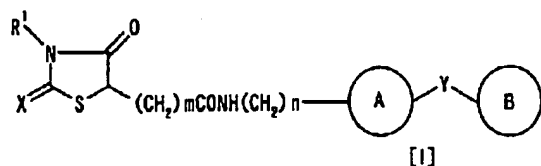


〔式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環およびB環の置換基が互いに結合してA環、B環、Yと共に縮合環を形成していてもよく、R<sup>1</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、Yは結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (pは0ないし3の整数を示す)、-S(O)<sub>r</sub>- (rは0ないし2の整数を示す)、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、または-NHSO<sub>2</sub>-を

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環およびB環の置換基が互いに結合してA環、B環、Yと共に縮合環を形成していてもよく、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、Yは結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (pは0ないし3の整数を示す)、-S(O)<sub>r</sub>- (rは0ないし2の整数を示す)、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、または-NHSO<sub>2</sub>-を示し、mは1または2を示し、nは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩。

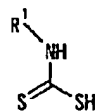
【請求項2】A環が置換されていてもよいベンゼン環である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】B環が置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいシクロヘキサン環である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項4】R¹が水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基、である請求項1記載の化合物またはその塩。

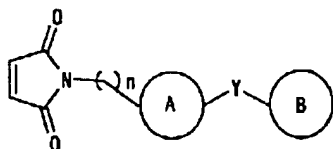
【請求項5】式

【化2】



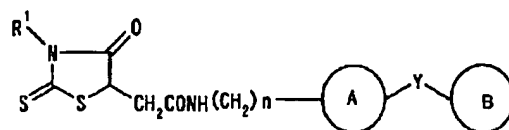
〔式中、R¹は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

【化3】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式

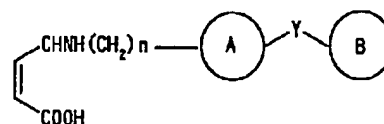
【化4】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

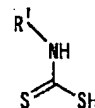
【請求項6】式

【化5】



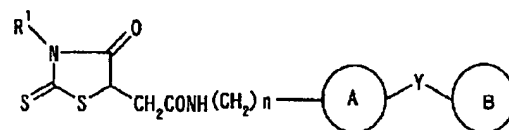
〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩と式

【化6】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式

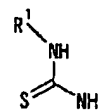
【化7】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

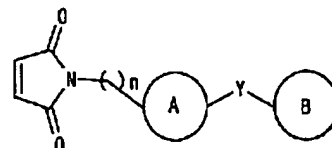
【請求項7】

【化8】



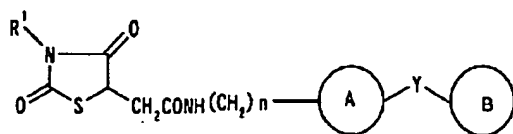
〔式中、R¹は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と式

【化9】



〔式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を反応させた後、酸処理することを特徴とする式

【化10】



(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項8】請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項9】請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなるマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

【請求項10】請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなる変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れたマトリックスメタロプロテアーゼ阻害活性を有し、変形性関節症および関節リウマチの治療薬および予防薬、ならびに各種癌の転移、浸潤および増殖の抑制薬として有用な新規チアゾリジン誘導体などに関する。

【0002】

【従来の技術】マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)は、生理的には組織改築に重要な働きをするエンドペプチダーゼで、そのプロテアーゼ活性は厳密に制御されている。しかし、病的状態ではその制御が崩れ、細胞外マトリックスの過剰な分解を引き起こすことによって、変形性関節症や慢性関節リウマチなどの関節疾患、骨粗鬆症などの骨疾患、歯周病、腫瘍の浸潤や転移、角膜の潰瘍形成など、多くの疾患の病因に関わっている。MMPは、現在少なくとも15種類が知られており、1次構造と基質特異性の違いからコラゲナーゼ群(MMP-1、8、13)、ゼラチナーゼ群(MMP-2、9)、ストロメリシン群(MMP-3、10)、膜型MMP群(MT1、2、3、4-MMP)、及びその他の群(MMP-7、11、12、18)の5群に分けられている。これらの中でコラゲナーゼ群に属するMMP-13は、発現場所がほぼ軟骨・骨組織に限局され、関節疾患などではその産生量が増加していることが報告されている。さらにMMP-13は、他のコラゲナーゼに比べてコラーゲン分解作用が強いことから、骨・関節疾患に深く関わっていると予想されている。MMP阻害薬はこれまで数多く報告されている(Current Pharmaceutical Design, 2, 62 4-661 (1996), Expert Opinion on Therapeutic Patents, 6, 1305-1315(1996), Expert Opinion on Therapeutic Patents, 8, 259-282 (1998))。また、MMP-13に対して阻害活性を示す化合物に関しても多数報告されており、ヒドロキサム酸誘導体(British Journal of Pharmacology, 121, 540-546 (1997), W097-31892, W098-15525, W098-16506, W098-16520)、カルボン酸誘導体(Journal of Clinical Investigation, 99, 1534-1545

(1997), W098-6711, W098-9934, W098-17643) およびチオール誘導体(W098-3164, W098-3166)に大別される。本発明の化合物に関連したチアゾリジン-2, 4-ジオン-5-アセタミド誘導体が抗菌活性(Karthaら、The Indian Journal of Pharmacy, 37, 150-151 (1975))を有すること、また、チアゾリジン-4-オキソ-2-チオキソ-5-アセタミド誘導体が抗カビ活性(衣川ら、薬学雑誌, 86, 101-106 (1966))、あるいはヒスチジンデカルボキシラーゼ阻害活性(Freeら、Biochemical Pharmacology, 20, 1421-1428 (1971))を有することが報告されている。しかしながら、いずれの誘導体についてもMMP阻害活性を有するという報告は全くない。

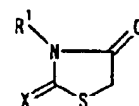
【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来のMMP阻害剤などと比べて、作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいく新規化合物の開発が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、式

【化11】



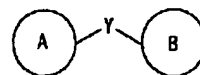
(式中、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示す)で表される環が式

【化12】



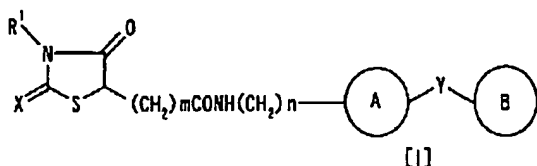
(式中、mは1または2を示し、nは0または1を示す)で表される基を介して、式

【化13】



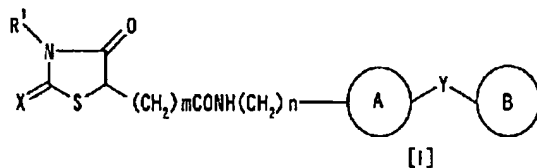
(式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環およびB環の置換基が互いに結合してA環、B環、Yと共に縮合環を形成していてもよく、Yは結合手、置換されていてもよい2価のC₁-₃脂肪族炭化水素基、-O(CH₂)ₚ- (pは0ないし3の整数を示す)、-S(O)ᵣ- (rは0ないし2の整数を示す)、-CONH-、-NHCO-、NHCONH-または-NHSO₂-を示す。)で表される環と結合しているところに化学構造上の大きな特徴を持つ、式

【化14】



〔式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環およびB環の置換基が互いに結合してA環、B環、Yと共に縮合環を形成していてもよく、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、Yは結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (pは0ないし3の整数を示す)、-S(O)<sub>r</sub>- (rは0ないし2の整数を示す)、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、または-NHSO<sub>2</sub>-を示し、mは1または2を示し、nは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩がその特異な化学構造に基づいて予想外にも優れたMMP阻害作用（特にMMP-13阻害作用）および優れた持続性、安全性を示し、これらの薬理作用に基づいて変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍などの予防、治療剤として用いられることを見出し、本発明を完成するに至った。

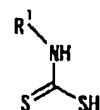
【0005】すなわち、本発明は、(1)式  
【化15】



〔式中、A環およびB環はそれぞれ同一または異なって置換されていてもよい同素環または複素環を示し、A環およびB環の置換基が互いに結合してA環、B環、Yと共に縮合環を形成していてもよく、R¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは酸素原子または硫黄原子を示し、Yは結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (pは0ないし3の整数を示す)、-S(O)<sub>r</sub>- (rは0ないし2の整数を示す)、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、または-NHSO<sub>2</sub>-を示し、mは1または2を示し、nは0または1を示す。〕で表される化合物またはその塩、(2) A環が置換されていてもよいベンゼン環である上記(1)記載の化合物またはその塩、(3) B環が置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいシクロヘキサン環である上記

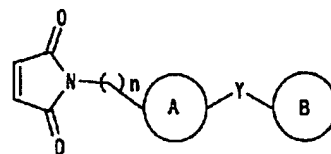
(1)記載の化合物またはその塩、(4) R¹が水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基、である

上記(1)記載の化合物またはその塩、(5)式  
【化16】



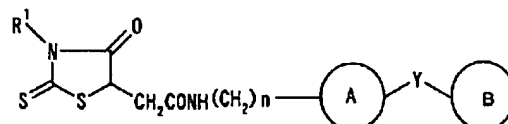
(式中、R¹は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式

【化17】



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式

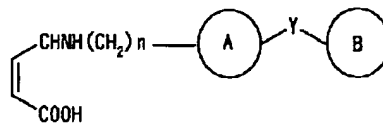
【化18】



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法、

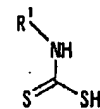
【0006】(6)式

【化19】



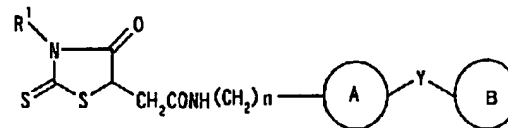
(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物もしくはその塩と式

【化20】



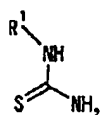
(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式

【化21】



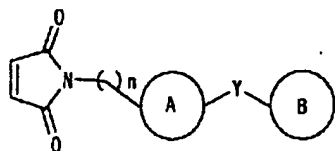
(式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法、(7)

【化22】



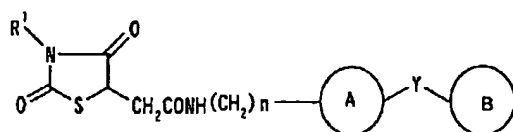
(式中、R<sup>1</sup>は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と式

【化23】



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を反応させた後、酸処理することを特徴とする式

【化24】



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法、(8)上記

(1)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、(9)上記(1)記載の化合物またはその塩を含有してなるマトリックスメタプロテアーゼ阻害剤、および(10)上記(1)記載の化合物またはその塩を含有してなる変形性関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、または角膜潰瘍の予防・治療剤などに関する。さらに化合物(I)またはその塩は構造中に不斉炭素有するが、それらの各光学活性体およびそれらの混合物も本発明の範囲に含まれ、化合物(I)またはその塩は水和物、無水和物のいずれでもよい。

【0007】以下に本発明を詳細に説明する。

「A環およびB環」について

A環およびB環は、それぞれ同一または異なって、置換されていてもよい同素環または複素環を示す。また、A環(またはB環)の置換基がB環(またはA環)上の置換可能な位置に結合してA環、B環、後述のYと共に縮合環を形成していてもよい。「同素環または複素環」には、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、または(ii)環構成原子炭素原子からなる環状炭化水素(同素環)などが含まれる。「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5または6員の芳香族複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チ

オフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など)などがあげられる。好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などの他、例えば、ピロール、チアゾール環なども含まれる。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環(例えば、ピリジン、ピラジン環など)または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含む5員の芳香族複素環(例えば、チオフェン環など)などが好ましい。

【0008】前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員の非芳香族複素環、好ましくは5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。「非芳香族複素環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などがあげられる。

【0009】前記「環状炭化水素(同素環)」には、例えば、3ないし10員(好ましくは、5ないし9員)の環状炭化水素、より好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。例えば、ベンゼン、C<sub>3-10</sub>シクロアルケン(例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど)、C<sub>3-10</sub>シクロアルカン(例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど)があげられる。シクロアルケンとしては、C<sub>5-6</sub>シクロアルケン(例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど)が好ましく、シクロアルカンとしてはC<sub>5-6</sub>シクロアルカン(例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど)などが好ましい。A環およびB環としては、それぞれ、例えば、ベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環または例えば、ピリジン環などの6員の複素環などが好ましく、A環としては特にベンゼン環などが好ましく、B環としては特にベンゼン環、ピリジン環またはシクロヘキサン環が好ましく用いられる。

【0010】A環およびB環で示される「同素環または複素環」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)置換されていてもよいアルキル基、

(iii) シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの $C_{3-6}$ シクロアルキル基など)、(iv) ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基など)、(v) ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基 (特に $C_{1-4}$ アルキルチオ基) など)、(vi) アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどの $C_{6-14}$ アリール基など)、(vii) アリールオキシ基 (例えば、フェニルオキシなどの $C_{6-14}$ アリールオキシ基など)、(viii) アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ基などの $C_{6-14}$ アリール基- $C_{1-4}$ アルキルオキシ基など)、(ix) アシルアミノ基 (例えば、ホルミルアミノ、プロピオニルアミノ基などの $C_{2-3}$ アルカノイルアミノ基など)、(x) アシルオキシ基 (例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基などの $C_{2-3}$ アルカノイルオキシ基など)、(xi) ヒドロキシ基、(xii) ニトロ基、(xiii) シアノ基、(xiv) アミノ基、(xv) モノ-またはジ-アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基 (特に、モノ-またはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基) など)、(xvi) 環状アミノ基 (例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい5ないし9員の環状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など) など)、(xvii) アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基などの $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基など)、(xviii) アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基などの $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基など)、(xix) カルボキシル基、(xx) アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどの $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基など)、(xxi) カルバモイル基、(xxii) モノ-またはジ-アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、

ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基などのモノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基など)、(xxiii) アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基などの $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基など)、(xxiv) オキシ基、(xxv) チオキシ基などがあげられる。該「置換されていてもよいアルキル基」としては、例えば、(a) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルなどの炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル基の他に(b) ハロゲン化された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、パーフルオロブチル基など)、(c) アミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など)、(d) モノ-またはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、(e) カルボキシル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など)、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など)、(g) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、(h)  $C_{6-14}$ アリール基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、ベンジルなど)、(i)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、メトキシメチル、メトキシエチルなど)、または(j)  $C_{7-15}$ アラルキルオキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、ベンジルオキシメチルなど) などがあげられる。該「置換されていてもよいアルキル基」の置換基の数は1ないし5個 (好ましくは1ないし2個) 程度であり、置換基が2個以上である場合には、置換基は同一または異なってもよい。

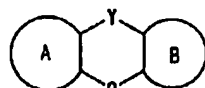
【0011】A環およびB環が有していてもよい好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、置換されていてもよいアルキル基 (置換されていてもよいアルキル基の具体例は上記に示したとおり)、シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの $C_{3-6}$ シクロアルキル基など)、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシル

オキシ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基など)、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基(例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルチオ基など)、アリールオキシ基(例えば、フェニルオキシなどの $C_{6-14}$ アリールオキシ基など)、アラールキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ基などの $C_{6-14}$ アリール基- $C_{1-4}$ アルキルオキシ基など)などがあげられる。

A環およびB環が有していてもよいより好ましい置換基には、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシなど)、 $C_{1-3}$ アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど)または $C_{1-6}$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシなど)で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などが含まれる。

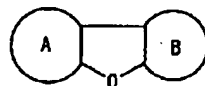
【0012】A環およびB環の置換基は、環上の置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または異なっているとしてもよく、その個数は1~4個程度であってもよい。置換基の個数は1~3個程度であるのが好ましい。A環およびB環が窒素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成していてもよく、例えば、ハロゲンイオン(例えば、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など)、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。A環としては、置換されていてもよいベンゼン環である場合が好ましく、B環としては、置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいシクロヘキサン環である場合が好ましい。該置換されていてもよいベンゼン環、置換されていてもよいピリジン環または置換されていてもよいシクロヘキサン環の置換基としては、上記のA環およびB環の置換基として例示したものと同様のものなどがあげられる。A環(またはB環)の置換基がB環(またはA環)上の置換可能な位置に結合してA環、B環、後述のYと共に形成する縮合環の具体例としては、例えば、フルオレン、アントラセン、ジベンゾフラン、ジベンゾピラン、ジベンゾジオキサン、カルバゾール、アクリジン、フェノチアジンなどの環があげられるが、より具体的には、例えば、式

【化25】



(式中、A環およびB環は前記と同意義を示し、Yは後述と同意義を示す)で表される三環性の縮合環などが好ましい例としてあげられる。さらに好ましくは、例えば、式

【化26】



(式中、A環およびB環は前記と同意義を示す)で表される三環性の縮合環などがあげられる。

【0013】「 $R^1$ 」について

$R^1$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。 $R^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基およびアリール基などがあげられ、好ましくはアルキル基、シクロアルキル基およびアリール基、特にアルキル基が汎用される。「アルキル基」としては炭素数1から6の直鎖状または分枝状の低級アルキル基が用いられ、好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭素数1から4の直鎖状または分枝状のアルキル基が用いられる。「アルケニル基」としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニルなどの炭素数2~6のアルケニル基が用いられ、好ましくは例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニルなどの炭素数2~4のアルケニル基が用いられる。「アルキニル基」としては、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニルなどの炭素数2~6のアルキニル基が用いられ、好ましくは例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニルなどの炭素数2~4のアルキニル基が用いられる。「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの $C_{3-6}$ シクロアルキル基が用いられ、好ましくは例えばシクロプロピル、シクロブチルなどの $C_{3-6}$ シクロアルキル基が用いられる。「アリール基」としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどの $C_{6-14}$ アリール基が用いられ、好ましくは例えば、フェニル、ナフチルなどの $C_{6-10}$ のアリール基が用いられる。

【0014】 $R^1$ で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)置換されていてもよいアルキル基、(iii)シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC

3-8シクロアルキル基など)、(iv)置換されていてもよいアリール基、(v)ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基など)、(vi)ニトロ基、(vii)シアノ基、(viii)ヒドロキシ基、(ix)アリールオキシ基(例えば、フェノキシ、ナフチルオキシ基などのC<sub>6-14</sub>アリールオキシ基など)、(x)アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ基などのC<sub>6-14</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ基など)、(xi)ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基(例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(特にC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基)など)、(xii)アミノ基、(xiii)モノーまたはジ-アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(特に、モノーまたはジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基)など)、(xiv)置換されていてもよい環状アミノ基(環状アミノ基としては、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の置換されていてもよい環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、2-オキソピロリジノ、ピペリジノ、2-オキソピペリジノ、モルホリノ基など)など)、(xv)アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基などのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ基など)、(xvi)アリール-カルボニルアミノ基(例えば、ベンゾイルアミノ基などのC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニルアミノ基など)、(xvii)アルコキシ-カルボニルアミノ基(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、i-プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ基などのC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルアミノ基など)、(xviii)アシルオキシ基(例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基などのC<sub>2-3</sub>アルカノイルオキシ基など)、(xix)アミノカルボニルオキシ基、(xx)モノーまたはジ-アルキルアミノ-カルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノ-カルボニルオキシ基などのモノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニルオキシ

基など)、(xxi)アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ基などのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基など)、(xxii)アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基などのC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基など)、(xxiii)アラルキルオキシ-カルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基などのC<sub>7-15</sub>アラルキルオキシ-カルボニル基など)、(xxiv)アリールオキシ-カルボニル基(例えば、フェノキシカルボニル基などのC<sub>6-14</sub>アリールオキシ-カルボニル基など)、(xxv)カルボキシル基、(xxvi)アルキル-カルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基など)、(xxvii)シクロアルキル-カルボニル基(例えば、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル基などのC<sub>3-8</sub>シクロアルキル-カルボニル基など)、(xxviii)アリール-カルボニル基(例えば、ベンゾイル基などのC<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル基など)、(xxix)カルバモイル基、(xxx)チオカルバモイル基、(xxxi)モノーまたはジ-アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基などのモノーまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基など)、(xxxii)アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基などのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基など)、(xxxiii)シクロアルキルスルホニル基(例えば、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル基などのC<sub>3-8</sub>シクロアルキルスルホニル基など)、および(xxxxiv)置換されていてもよい5または6員の複素環基などが用いられる。

【0015】R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されていてもよい5または6員の複素環基」の「5または6員の複素環基」としては、例えば、5または6員の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の5または6員の非芳香族複素環基等が挙げられる。該「5または6員の芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどがあげられる。上記の「5または6員の非芳香族複素環基」



としては、例えばピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。 $R^1$ で示される「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されているもよい5または6員の複素環基」の「置換基」としては、例えば上記のA環およびB環で表される「置換されているもよい同素環または複素環」の「置換基」と同様のものなどがあげられる。また、「置換されているもよい5または6員の複素環基」の置換基は、環上の置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または異なっているもよく、その個数は1～4個程度であってもよい。置換基の個数は1～3個程度であるのが好ましい。

【0016】 $R^1$ で示される「置換されているもよい炭化水素基」の置換基の数は1ないし5個（好ましくは1ないし2個）程度であり、置換基が2個以上である場合には、置換基は同一または異なっているもよい。

【0017】 $R^1$ で示される「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として記載した「置換されているもよいアルキル基」としては、前記のA環およびB環で示される「同素環または複素環」が有しているもよい置換基として記載した「置換されているもよいアルキル基」と同様のものなどがあげられる。 $R^1$ で表される

「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として記載した「置換されているもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどの $C_{6-14}$ アリール基が用いられ、好ましくは例えば、フェニル、ナフチルなどの $C_{6-10}$ のアリール基が用いられる。 $R^1$ で表される「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として記載した「置換されているもよいアリール基」の「置換基」としては、例えば、(i) フッ素、塩素などのハロゲン原子、(ii) メチル、エチル、トリフルオロメチル基などのハロゲン化されているもよい $C_{1-4}$ アルキル基、または(iii) メトキシ、エトキシなどの $C_{1-4}$ アルコキシ基などがあげられ、環上の置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または異なっているもよく、その個数は1～4個程度であってもよい。置換基の個数は1～3個程度であるのが好ましい。 $R^1$ で表される「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として記載した「置換されているもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば上記のA環およびB環で表される「置換されているもよい同素環または複素環」の「置換基」と同様のものなどがあげられ、環上の置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または異なっているもよく、その個数は1～4個程度であってもよ

い。置換基の個数は1～3個程度であるのが好ましい。 $R^1$ で表される「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、例えば、(i) ハロゲン化されているもよいアルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などのフッ素、塩素などのハロゲン原子で置換されているもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基など）、(ii) ヒドロキシ基、(iii) アミノ基、(iv) 置換されているもよい環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい5ないし9員の置換されているもよい環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、2-オキソピロリジノ、ピペリジノ、2-オキソピペリジノ、モルホリノ基など）など）、

(v) アルコキシカルボニルアミノ基（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、i-プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、i-ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ基などの $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基など）などがあげられる。

【0018】 $R^1$ としては、水素原子または置換されているもよい低級アルキル基が好ましく用いられる。 $R^1$ の好ましい例としての「置換されているもよい低級アルキル基」としては、(a) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル基の他に(b)  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル基など）、(c) ヒドロキシ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル基など）、(d) アミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル基など）、(e) 窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい5ないし9員の置換されているもよい環状アミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、2-ピロリジノエチル、3-ピペリジノプロピル、2-モルホリノエチル、3-モルホリノプロピル、2-（ピロリジン-2-オン-1-イル）エチル、3-（ピロリジン-2-オン-1-イル）プロピルなど）、(f)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルアミノエチル、エトキシカルボニルアミノエチル、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル、tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル、tert-ブトキシカルボニルアミノブチル

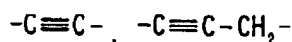
基など)などがあげられる。

#### 【0019】「X」について

Xは酸素原子または硫黄原子を示す。

#### 「Y」について

Yは結合手、置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (pは0ないし3の整数を示す)、-S(O)<sub>r</sub>- (rは0ないし2の整数を示す)、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-または-NHSO<sub>2</sub>-を示す。Yで表される「置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基」の「2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基」とは飽和または不飽和のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素の同一または異なった炭素原子に結合する水素原子を1個ずつ(計2個)取り除いてできる基を示す。具体的には、(i) C<sub>1-3</sub>アルキレン基(例えば、-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-など)、(ii) C<sub>2-3</sub>アルケニレン基(例えば、-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-など) (iii) C<sub>2-3</sub>アルキニレン基(例えば、



など)などが用いられる。なかでも、C<sub>1-3</sub>アルキレン基(例えば、-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-など)が汎用される。好ましくは-CH<sub>2</sub>-が汎用される。

【0020】Yで表される「置換されていてもよい2価のC<sub>1-3</sub>脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、前記R<sup>1</sup>で表される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものなどに加えて、オキソ基、チオキソ基などがあげられる。

#### 【0021】「m」について

mは1または2を示す。mとしては1が好ましい。

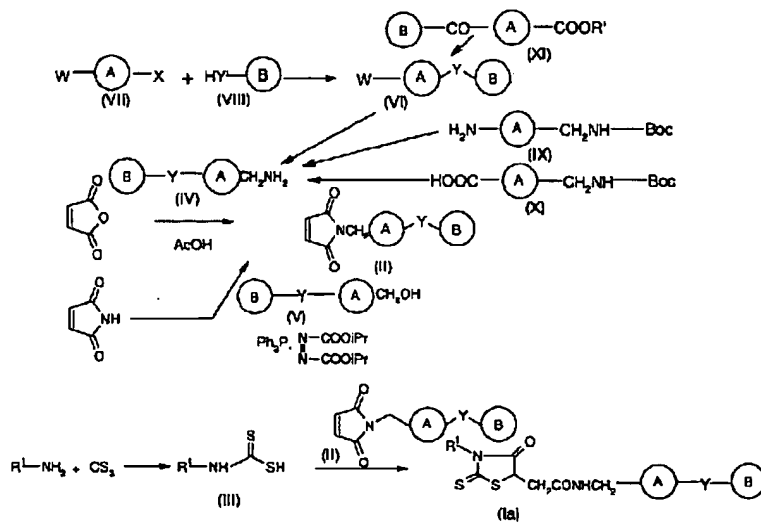
#### 【0022】「n」について

nは0または1の整数を示す。nとしては1が好ましい。

【0023】次に、この発明の化合物(I)またはその塩の製造法を述べる。本発明の化合物(I)またはその塩は以下に記載の(A)~(E)に記載の方法によって製造することが可能である。

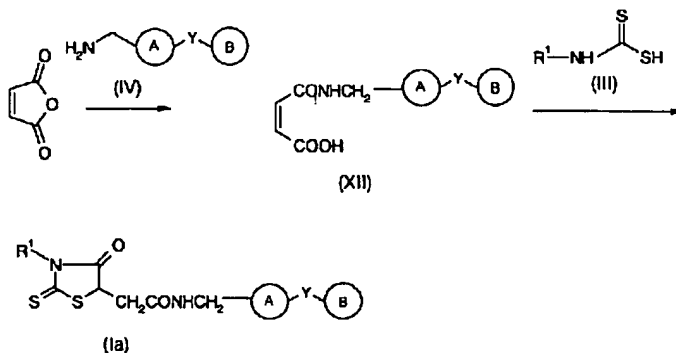
#### 【0024】合成法A

##### 【化28】



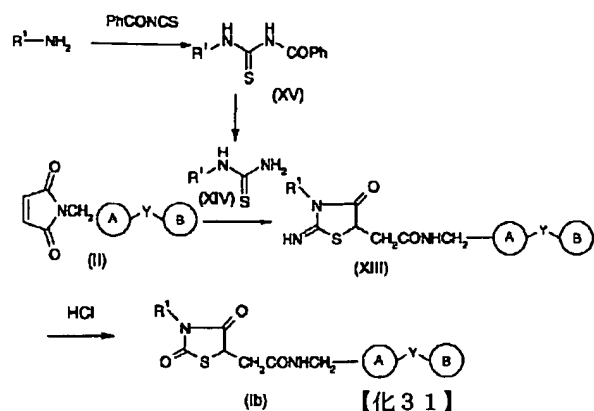
#### 【0025】合成法B

##### 【化29】

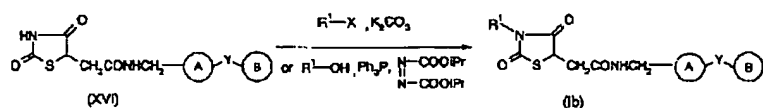


#### 【0026】合成法C

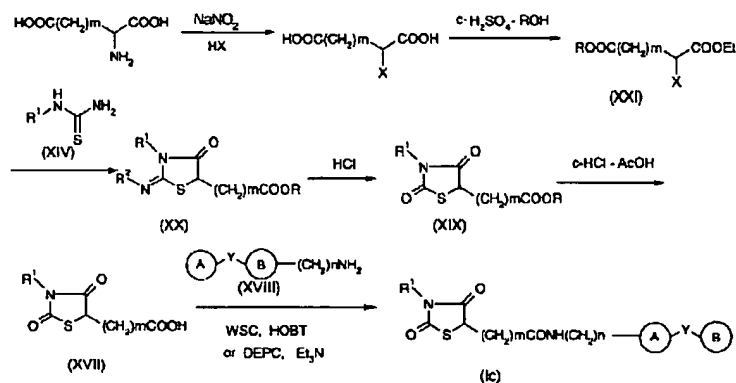
##### 【化30】



【0027】合成法D



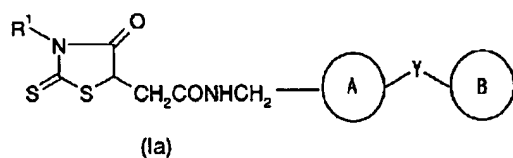
【0028】合成法E



【0029】以下に上記の方法A～Eを詳述する。

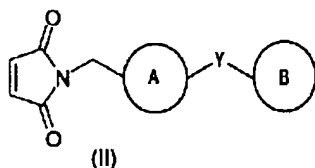
(方法A) 本発明の化合物(I)に包含される式

【化33】



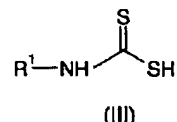
(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩は、例えば、式

【化34】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を式

【化35】



(式中、 $R^1$ は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と反応することにより製造することができる。

【0030】本法は自体公知の方法、例えば特許公報昭41-16285あるいは薬学雑誌86巻101-106頁(1966年)に記載された方法、もしくはそれに準じた方法で製造することができる。

【0031】本反応において、化合物【I I】またはその塩1モルに対して化合物【I I I】またはその塩を通常1ないし3モル、好ましくは1ないし2モルを用いる。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドな

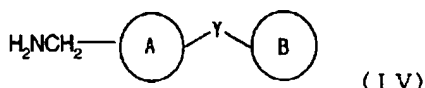
どのスルホキシド類などが用いられる。

【0032】また本反応では塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど）、有機塩基（トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど）などが用いられ、特にトリエチルアミンなどのアミン類が好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式【I】で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。

【0033】反応温度は-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0034】式【I】で表される化合物またはその塩は例えば、式

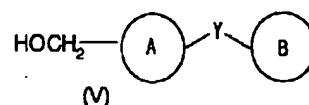
【化36】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を無水マレイン酸と反応することにより製造することができる。本反応において、化合物【I V】またはその塩1モルに対して無水マレイン酸を通常1ないし3モル、好ましくは1ないし2モルを用いる。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、酢酸などの有機酸類、無水酢酸などの有機酸無水物、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類が用いられる。また本反応で酸の添加は反応を有利に進める。このような酸としては塩酸、硫酸などの無機酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸が好適である。用いられる酸の量は用いられる化合物、および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常化合物1モルに対し0.01ないし1モル、好ましくは0.05ないし0.1モルである。反応温度は通常0ないし200℃、好ましくは50ないし150℃である。反応時間は通常30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0035】式【I】で表される化合物またはその塩は例えば、式

【化37】



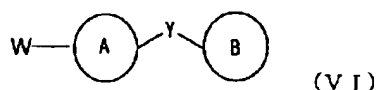
(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩をマレイミドと反応することによっても製造することができる。本反応は自体公知の光延反応（シンセシス 1 (1981)、ジャーナルオブ オーガニック ケミストリー 51, 5294 (1986)、ジャーナルオブ オーガニック ケミストリー 60, 5352 (1995))を用いる方法、もしくはそれに準じた方法で行うことができる。すなわち、トリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボン酸あるいはジイソプロピルアゾジカルボン酸などのアゾジカルボン酸エステルの存在下、化合物【V】またはその塩とマレイミドを反応する。本反応において、化合物【V】またはその塩1モルに対してマレイミドを通常1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルを用いる。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類などが用いられる。反応温度は通常0ないし200℃、好ましくは50ないし150℃である。反応時間は通常30分ないし120時間、好ましくは1ないし96時間である。

【0036】式【I I】で表される化合物またはその塩は市販あるいは合成により得られたアミン類と二硫化炭素とを反応することにより、製造することができる。用いられる二硫化炭素の量は溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、アミン類1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。また本反応では塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど）、有機塩基（トリメチルアミ

ン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど)などが用いられ、特にトリエチルアミンなどのアミン類が好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式〔I〕で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。反応温度は-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0037】式〔IV〕で表される化合物またはその塩は例えば、式

【化38】



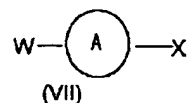
(式中、Wはシアノ基またはアルデヒド基を示し、他は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩から製造することができる。化合物〔VI〕のWがニトリルの場合、公知の方法、例えば新実験化学講座15 酸化と還元(丸善)に記載されているような適当な還元剤で還元し、アミン体〔IV〕を製造することができる。還元剤としては水素化リチウムアルミニウムなどの水素化金属化合物をはじめとして一般的なニトリル還元試薬が使用される。本反応では化合物〔VI〕1モルに対し還元剤0.5ないし10モル、好ましくは0.5ないし5モル使用する。反応溶媒としてはジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類が用いられる。反応温度は-50ないし100℃、好ましくは-20ないし80℃である。反応時間は30分ないし48時間、好ましくは30分ないし24時間である。

【0038】化合物〔VI〕のWがアルデヒドの場合は公知の方法、例えば実験化学講座20(丸善)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイティー 81 475 (1959)に記載の方法またはそれに準じた方法で、ヒドロキシルアミンと反応してオキシム体とした後、適当な還元剤により還元し、アミン体〔IV〕を製造することができる。オキシム調製はアルデヒド体1モルに対しヒドロキシルアミン1ないし3モル、好ましくは1ないし2モルを使用する。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類あるいは水などが用いられる。また本反応は塩基の添加により反応が促進される。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウ

ムなどのアルカリ金属水酸化物、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ酢酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。用いる量はアルデヒド1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。反応温度は0ないし200℃、好ましくは0ないし150℃、反応時間は30分ないし48時間、好ましくは30分ないし24時間である。オキシム体からアミン体〔IV〕への変換に用いられる還元剤は新実験化学講座15 酸化と還元(丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法に従い、接触水素添加、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化金属化合物など一般的なオキシム還元試薬を用いることができる。接触水素添加による方法で使用される触媒としては、たとえば白金黒、酸化白金、白金炭素などの白金触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム硫酸バリウム、パラジウム活性炭素などのパラジウム触媒、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル、漆原ニッケルなどのニッケル触媒などがあげられる。反応は通常常圧下に行なわれるが必要により加圧下(3ないし10気圧)に行なわれる。触媒の使用量は触媒の種類により異なるが、通常、オキシム体に対して0.1ないし20%(w/w)である。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸エチルなどのエステル類などが用いられる。反応温度は0ないし200℃、好ましくは20ないし100℃で行なわれる。反応時間は通常30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。水素化金属化合物を用いた際の反応条件はニトリルの還元の際に用いられた条件と同様である。

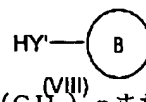
【0039】また、上記の化合物〔VI〕は、市販のもの、または例えば、式

【化39】



(式中、A、Wは上記と同意義を示し、Xはハロゲン原子を示す)で表される化合物またはその塩と式

【化40】



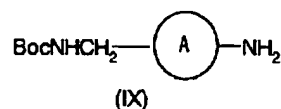
(式中、Y'はO(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>またはSを示し、pは0ないし3の整数を示し、他の各記号は上記と同意義を示す)

す)で表される化合物またはその塩から自体公知の方法 (ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 59 5414 (1994)、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー 615 (1998)) もしくはそれに準ずる方法で製造したものをを用いることができる。反応溶媒としてはN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ピリジンなどの有機アミン類などが用いられる。また本反応では塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、無機塩基 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど)、有機塩基 (トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど) などが用いられ、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩などの無機塩基が好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式 [V I I] で表される化合物またはその塩 1 モルに対し 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モルである。さらに本反応では酸化銅、ヨウ化銅などの銅試薬の添加により有利に進めることもできる。用いられる銅試薬の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式 [V I I] で表される化合物またはその塩 1 モルに対し 1 ないし 10 モル、好ましくは 1 ないし 5 モルである。反応温度は 0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 150℃である。反応時間は 1 ないし 48 時間、好ましくは 2 ないし 24 時間である。

【0040】また、前述の式 [V] で表される化合物またはその塩は、例えば前述の化合物 [V I] のうちWがアルデヒドの化合物を適当な還元剤で還元して製造することができる。還元剤は新実験化学講座15 酸化と還元 (丸善) に記載されているような一般的なアルデヒド還元試薬、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなどの水素化金属化合物などが用いられる。反応条件は上記ニトリル類の還元の際の条件と同様である。

【0041】また、式 [I V] で表される化合物またはその塩 (式中、Yは-NHCO-、-NHCONH-または-NHSO<sub>2</sub>-を示す) は、例えば式

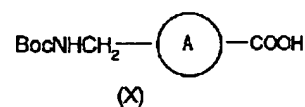
【化41】



(式中、A環は前記と同意義を示し、Bocはt-ブトキシカルボニル基を示す)で表される化合物またはその塩を同素環または複素環を有するアシル化剤と反応した後、酸処理によりBoc基を脱保護することにより製造することができる。用いられるアシル化剤としては無水安息香酸などの酸無水物、ベンゾイルクロリドなどの酸ハライド、フェニルイソシアネートなどのイソシアネート、ベンゼンスルホニルクロリドなどのスルホニルクロリドなどがあげられる。用いられるアシル化剤の量は溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式 [I X] で表される化合物またはその塩 1 モルに対し 1 ないし 3 モル、好ましくは 1 ないし 2 モルである。反応溶媒としては有機塩基 (トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど) などが用いられ、特にピリジンなどの環状アミンが好ましい。反応温度は 0 ないし 150℃、好ましくは 20 ないし 100℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、30分ないし 10 時間、好ましくは 1 ないし 5 時間である。

【0042】Boc基の脱保護のために用いられる酸としては塩酸、硫酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸があげられる。本反応は式 [I X] で表される化合物 1 g に対し 2 ないし 50 倍容量の上記酸中で行われる。また化合物の溶解性から上記溶液に有機溶媒を加えて反応を行うこと、あるいは有機溶媒中で反応することもできる。用いられる有機溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、酢酸などの有機酸類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などがあげられる。反応温度は通常 0 ないし 200℃、好ましくは 0 ないし 100℃である。反応時間は通常 15分ないし 5 時間、好ましくは 30分ないし 3 時間である。

【0043】また、式 [I V] で表される化合物またはその塩 (式中、Yは-CONH-を示す) は、例えば式【化42】



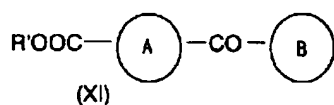
(式中、A環は前記と同意義を示し、Bocはt-ブトキシカルボニル基を示す)で表される化合物またはその塩を同素環または複素環を有するアミン類と反応した

後、酸処理によりBoc基を脱保護することによっても製造することができる。本反応は自体公知の縮合剤を用いるアミド化反応、例えば実験化学講座22有機合成I V(丸善)に示された方法、もしくはそれに準じた方法により製造することができる。本反応においては、化合物[X]またはその塩1モルに対し、アミン類1ないし5モル、好ましくは1ないし2モルを用いる。縮合剤としては例えば、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(水溶性カルボジイミド、WSC)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド

(DPPA)などが用いられ、好ましい縮合剤としてはカルボニルジイミダゾール(CDI)があげられる。縮合剤の使用量は化合物[X]またはその塩1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。反応溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのエーテル類、エステル類、炭化水素類、アミド類、スルホキシド類などが用いられる。本反応では塩基もしくは活性化剤の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては例えば、トリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類などが用いられ、その使用量は化合物[X]またはその塩1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。また活性化剤としては1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、1-ヒドロキシー-1H-2-ピロリドン、N-ヒドロキシサクシニミド、N-ヒドロキシフタルイミドなどが用いられ、その使用量は化合物[X]またはその塩1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。反応温度は-10ないし100℃、好ましくは0ないし60℃である。反応時間は通常30分ないし96時間、好ましくは1ないし80時間である。Boc基の脱保護は前述の方法と同様である。

【0044】式[V I]で表される化合物またはその塩(式中、Yは-CH<sub>2</sub>-を示す)は、例えば式

【化43】



(式中、A環、B環は前記と同意義を示し、R'は低級アルキル基を示す)で表される化合物またはその塩のカルボニル基をメチレン基に変換した後、カルボン酸エステルを還元してアルコール体とし、さらに酸化してアルデヒド体を製造することができる。カルボニル基をメチレン基へ変換する反応は自体公知の方法、例えばシンセシス、763(1978)記載の方法、またはそれに準

じた方法より、トリフルオロ酢酸中、水素化ほう素ナトリウムを用いて還元する。用いられる水素化ほう素ナトリウムの量は式[X I]で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし20モル、好ましくは1ないし10モルである。トリフルオロ酢酸は大過剰を用いる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類が主に用いられる。反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃である。反応時間は30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0045】カルボン酸エステルをアルコール体へ変換する反応は自体公知の方法、例えば、前述の新実験化学講座15 酸化と還元(丸善)に記載されているような適当な還元剤で還元し、アルコール体を製造することができる。還元剤としては水素化リチウムアルミニウムが好適である。本反応ではカルボン酸エステル1モルに対し還元剤0.5ないし10モル、好ましくは0.5ないし5モル使用する。反応溶媒としてはジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類が用いられる。反応温度は-50ないし100℃、好ましくは-20ないし80℃である。反応時間は30分ないし10時間、好ましくは30分ないし5時間である。

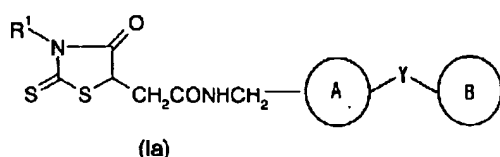
【0046】アルコール体をアルデヒド体へ変換する反応は自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン レターズ、2647(1975)に記載の方法、すなわち、ピリジニウムクロロクロメート(PCC)による酸化反応などが用いられる。本反応ではアルコール体1モルに対し、PCCなどの酸化剤1ないし10モル、好ましくは1ないし5モル使用する。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類が主に用いられる。反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃である。反応時間は10分ないし10時間、好ましくは15分ないし5時間である。

【0047】式[V I]で表される化合物またはその塩(式中、Yは-C(O R')<sub>2</sub>-を示す。(R'は置換されていてもよい低級アルキル基を示し、R''で表される置換されていてもよい低級アルキル基としては、R<sup>1</sup>の好ましい例として表される置換されていてもよい低級アルキル基と同意義を示す。))は、例えば式[X I]で表される化合物またはその塩のカルボニル基をアセタール基に変換した後、前述と同様にカルボン酸エステルを還元してアルコール体とし、さらに酸化してアルデヒド体を製造することができる。カルボニル基をアセタール基へ変換する反応は自体公知の方法、例えばシンセシス、233(1988)記載の方法、すなわち、メタノール、エタノールなどのアルコールおよびオルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチルなどのアルコールに対応するオルトギ酸トリエステルを用いる。本反応では式[X I]で表される化合物またはその塩1モルに対し、アルコールおよびオルトギ酸トリエステルを1ないし5

0モル、好ましくは1ないし2.5モル使用する。本反応においてトリフルオロメタンスルホン酸などの有機酸の添加は反応を有利に進める。用いられるトリフルオロメタンスルホン酸の量は式〔X〕で表される化合物またはその塩1モルに対し、0.01ないし1モル、好ましくは0.1ないし0.5モルである。溶媒としてはニトロメタンが好適である。反応温度は0ないし200℃、好ましくは30ないし150℃である。反応時間は1ないし20時間、好ましくは2ないし10時間である。カルボン酸エステルのアルコール体への還元およびアルコール体からアルデヒド体への酸化は前述と同様である。

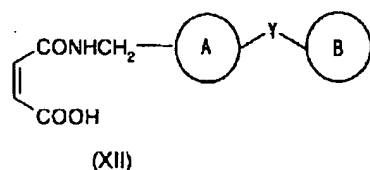
【0048】(方法B) 本発明の化合物(I)に包含される式

【化44】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩は、例えば、式

【化45】



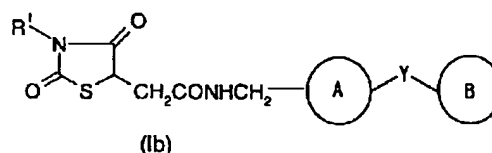
(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩を前述の式〔I I I〕で表される化合物またはその塩と反応することにより製造することができる。本法は自体公知の方法、例えば特許公報 昭45-30095あるいは薬学雑誌86巻101-106頁(1966年)に記載された方法、もしくはそれに準じた方法で製造することができる。本反応において、化合物〔X I I〕またはその塩1モルに対して化合物〔I I I〕またはその塩を通常1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルを用いる。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。また本反応では塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属

炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど)、有機塩基(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど)などが用いられ、特にトリエチルアミンなどのアミン類が好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式〔X I I〕で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。反応温度は-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0049】上記〔X I I〕で表される化合物は、例えば、前述の式〔I V〕で表される化合物を市販の無水マレイン酸と反応させることにより製造することができる。本反応において、化合物〔I V〕またはその塩1モルに対して無水マレイン酸を通常1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルを用いる。反応溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、酢酸エチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ピリジンなどのアミン類、酢酸などの有機酸類、無水酢酸などの有機酸無水物、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類が用いられる。反応温度は通常0ないし200℃、好ましくは10ないし150℃である。反応時間は通常30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

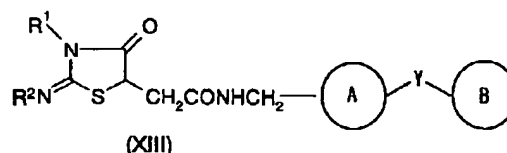
【0050】(方法C) 本発明の化合物(I)に包含される式

【化46】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物またはその塩は、例えば、式

【化47】

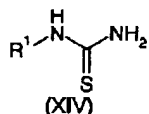


(式中、R<sup>2</sup>は置換されていてもよい低級アルキル基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物を酸処理することにより製造することができる



る。R<sup>2</sup>で表される置換されていてもよい低級アルキル基としては、R<sup>1</sup>の好ましい例として表される置換されていてもよい低級アルキル基と同意義を示す。このような酸としては塩酸、硫酸などの無機酸が用いられる。本反応は式[X I I I]で表される化合物1 gに対し20ないし50倍容量の上記無機酸水溶液中(通常10ないし30%)で行われる。また化合物の溶解性から上記水溶液に有機溶媒を加えて反応を行うこと、あるいは有機溶媒中で反応することもできる。用いられる有機溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸などの有機酸類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。反応温度は通常0ないし200℃、好ましくは50ないし150℃である。反応時間は通常30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0051】式[X I I I]で表される化合物は前述の式[I I]で表される化合物またはその塩を式【化48】

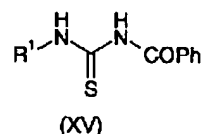


で表される化合物またはその塩と反応することにより製造することができる。本反応において、化合物[I I]またはその塩1モルに対して化合物[X I V]またはその塩を通常1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルを用いる。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。また本反応では塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど)、有機塩基(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど)などが用いられ、特にトリエチルアミンなどのアミン類が好ましい。用いられる塩基の量は、用

いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式[I I]で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。反応温度は-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間、好ましくは1ないし60時間である。

【0052】式[X I V]で表される化合物またはその塩は市販のチオウレア類を用いるか、あるいは自体公知の方法、例えばテトラヘドロン レターズ 33, 5933(1992)記載の方法、もしくはそれに準じた方法により製造することができる。すなわち、式

【化49】



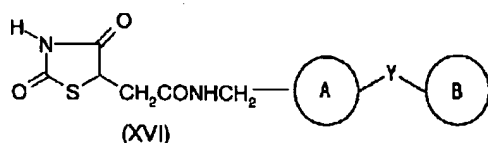
で表される化合物またはその塩を塩基処理により製造することができる。塩基としては、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシドなど)、有機塩基(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなど)などが用いられ、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物が好ましい。塩基の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式[X V]で表される化合物またはその塩1モルに対し0.5ないし10モル、好ましくは0.5ないし5モルである。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などが用いられる。反応温度は-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間、好ましくは1ないし24時

間である。

【0053】式〔XV〕で表される化合物またはその塩は市販のアミン類を例えば、ベンゾイルイソチオシアネートと反応することによって製造することができる。ベンゾイルイソチオシアネートの量は用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、アミン類1モルに対し1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。反応溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。反応温度は-50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0054】(方法D) 前述の式〔Ib〕で表される化合物またはその塩は、例えば式

【化50】



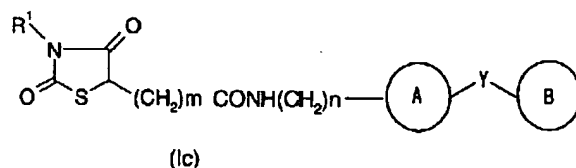
(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を市販のハライド類あるいはアルコール類と反応することによっても製造することができる。ハライドとの反応においては、化合物〔XVI〕またはその塩1モルに対しハライド1ないし5モル、好ましくは1ないし2モルを用いる。反応溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、などの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトンなどのケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。本反応では塩基の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸セシウムなどのセシウム塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルコキシド、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンな

どのアミン類、ピリジンなどの環状アミンなどが用いられる。塩基の量は化合物〔XVI〕またはその塩1モルに対して1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。反応温度は用いられる化合物〔XVI〕またはその塩、その他の条件により異なるが、-20ないし200℃、好ましくは0ないし100℃である。反応時間は5分ないし48時間、好ましくは5分ないし24時間である。

【0055】化合物〔XVI〕とアルコールとの反応は前述の(方法A)と同様にトリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボン酸あるいはジイソプロピルアゾジカルボン酸などのアゾジカルボン酸エステルの存在下、光延反応により行うことができる。本反応においては、化合物〔XVII〕またはその塩1モルに対しアルコール1ないし5モル、好ましくは1ないし2モルを用いる。

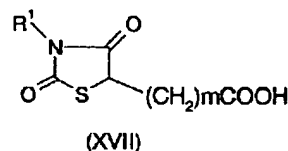
【0056】(方法E) 本発明の化合物(I)に包含される式

【化51】



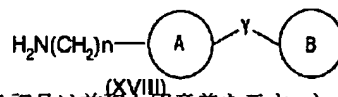
(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩は、例えば、式

【化52】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を式

【化53】

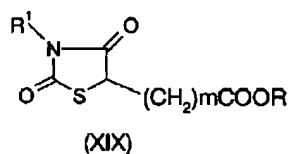


(式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩と反応することにより製造することができる。本反応は自体公知の縮合剤を用いるアミド化反応、例えば実験化学講座22有機合成IV(丸善)に示された方法、もしくはそれに準じた方法により製造することができる。本反応においては、化合物〔XVIII〕またはその塩1モルに対し化合物〔XVIII〕またはその塩1ないし5モル、好ましくは1ないし2モルを用いる。縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(水溶性カルボジイミ

ド、WSC)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などが用いられる。縮合剤の使用量は化合物[XV I I]またはその塩1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。反応溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのエーテル類、エステル類、炭化水素類、アミド類、スルホキシド類などが用いられる。本反応では塩基もしくは活性化剤の添加は反応を有利に進める。このような塩基としては例えば、トリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類などが用いられ、その使用量は化合物[XV I I]またはその塩1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。また活性化剤としては1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-1H-2-ピロリドン、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミドなどが用いられ、その使用量は化合物[XV I I]またはその塩1モルに対し1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルである。反応温度は-10ないし100℃、好ましくは0ないし60℃である。反応時間は通常30分ないし96時間、好ましくは1ないし72時間である。

【0057】式[XV I I]で表される化合物またはその塩は、例えば、式

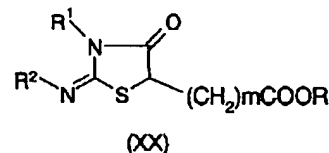
【化54】



(式中、R¹は前記と同意義を示し、Rは後述のRと同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。用いられる酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの無機酸あるいは酢酸などの有機酸があげられ、塩基としては無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩)などがあげられる。本反応は式[X I X]で表される化合物またはその塩1gに対し2ないし50倍容量の上記無機酸水溶液中(通常10ないし30%)、あるいは式[X I X]で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし10モルの上記塩基を含む水溶液で行われる。また化合物の溶解性から上記水溶液に有機溶媒を加えて反応を行うこともできる。用いられる有機溶媒はメタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸などの有機酸類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミ

ド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などである。反応温度は用いるエステル体およびその他の条件により異なるが、0ないし200℃、好ましくは20ないし150℃である。反応時間は30分ないし48時間、好ましくは1ないし24時間である。式[X I X]で表される化合物またはその塩は、例えば、式

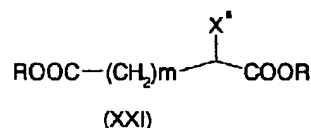
【化55】



(式中、Rは置換されていてもよい低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を酸処理することにより製造することができる。本反応は(方法C)で記載した方法と同様な方法により行われる。Rで表される置換されていてもよい低級アルキル基としては、R¹の好ましい例としての置換されていてもよい低級アルキル基と同様のものなどがあげられる。

【0058】式[XX]で表される化合物またはその塩は、例えば、式

【化56】



(式中、X²はハロゲン原子を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩を前述の式[X I V]で表される化合物またはその塩と反応することにより製造することができる。Xで表されるハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。本反応は自体公知の方法、例えばケミカルアンドファーマシューティカルプレチン30,3563(1982)記載の方法、もしくはそれに準じた方法により行われる。本反応において、化合物[XX I]またはその塩1モルに対して化合物[X I V]またはその塩を通常1ないし5モル、好ましくは1ないし3モルを用いる。反応溶媒としてはメタノール、エタノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトンなどのケトン類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルなどのニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。また本反応では酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの塩類の添加は反応を有利に進める。用

いられる塩類の量は、用いられる化合物および溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、式〔XXI〕で表される化合物またはその塩1モルに対し1ないし10モル、好ましくは1ないし5モルである。反応温度は0ないし200℃、好ましくは20ないし150℃である。反応時間は化合物の種類、反応温度などによって異なるが、1ないし72時間、好ましくは1ないし24時間である。

【0059】式〔XXI〕で表される化合物またはその塩は、市販のグルタミン酸あるいはアスパラギン酸などの酸性アミノ酸から自体公知の方法、例えば、ヘテロサイクルズ 24 1331 (1986)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー 58 1159 (1993)に記載の方法でアミノ基をハロゲン原子に置換して製造することができる。本反応では酸性アミノ酸もしくはそのエステル体またはその塩1モルに対してハロゲン酸1ないし100モル存在下、亜硝酸ナトリウムなどのジアゾ化剤を1ないし10モル、好ましくは1ないし3モル反応させる。ハロゲン酸としては塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素などが好ましい。反応溶媒はアセトニトリルなどのニトリル類、水が好ましい。反応温度は-50ないし100℃、好ましくは-20ないし50℃である。反応時間は30分ないし24時間、好ましくは30分ないし12時間である。

【0060】以上の方法で化合物(I)が遊離の状態を得られる時は、常法に従って、例えば無機酸(例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)、無機塩基(例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど)または有機塩基(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど)などの薬学的に許容しうる塩とすることもでき、化合物(I)が塩の形で得られる時は、常法に従って、遊離形または他の塩に変換することもできる。以上の方法で得られる化合物(I)またはその塩は、それ自体公知の分離精製手段(例えば濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など)を用いることにより精製、採取することができる。

【0061】本願化合物(I)の原料化合物である化合物は塩を形成していてもよく、これらの塩としては、例えば無機酸(例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸など)との塩、あるいは有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸など)との塩などが

用いられる。さらにこれらの化合物が-COOHなどの酸性基を有している場合、無機塩基(例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、アンモニアなど)または有機塩基(例えばトリエチルアミンなどのトリ-C<sub>1-3</sub>アルキルアミンなど)と塩を形成してもよい。また、前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル(例えば、ベンゾオキシカルボニルなど)、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

【0062】カルボキシル基の保護基としては、例えば置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。ヒドロキシル基の保護基としては、例えば置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、C<sub>7-10</sub>アラルキル(例えば、ベンジルなど)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル(例えば、ベンゾオキシカルボニルなど)、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、C<sub>7-10</sub>アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

【0063】また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法が用いられるが、例えば

酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0064】本発明の化合物（I）またはその塩は優れたMMP阻害作用、特にMMP-13阻害作用を有する。また、本発明の化合物（I）またはその塩は、毒性が低く、安全である。従って、優れたMMP阻害作用、特にMMP-13阻害作用を有する本発明の化合物

（I）またはその塩は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対する、変形関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、角膜潰瘍、病的骨吸収（ページェット病など）、腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、自己免疫疾患（クローン病、シェーグレン病など）、癌転移、避妊などの安全な予防、治療薬として有用である。

【0065】本発明の化合物（I）またはその塩を含む製剤は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤などの液剤のいずれであってもよい。本発明の予防・治療用製剤は、製剤の形態に応じて、例えば、混和、混練、造粒、打錠、コーティング、滅菌処理、乳化などの慣用の方法で製造できる。なお、製剤の製造に関して、例えば日本薬局法製剤総則の各項などを参照できる。本発明の製剤において、化合物（I）またはその塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して0.01～100重量%、好ましくは0.1～50重量%、さらに好ましくは0.5～20重量%程度である。

【0066】本発明の化合物（I）またはその塩を前記の医薬品として用いる場合、そのまま、或いは適宜の薬理学的に許容され得る担体、例えば、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなど）、結合剤（例えば、デンプン、アラビヤゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルクなど）、希釈剤（例えば、注射用水、生理食塩水など）、必要に応じて添加剤（安定剤、保存剤、着色剤、香料、溶解助剤、乳化剤、緩衝剤、等張化剤など）などと常法により混合し、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形剤または注射剤などの液剤の形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は化合物（I）または薬学上許容可能なその塩の種類、投与ルート、症状、患者の年令などによっても異なるが、例えば、変形性関節症の成人患者に経口的に投与する場合、1日当たり体重1kgあたり化合物（I）またはその塩として約0.00

5～50mg、好ましくは約0.05～10mg、さらに好ましくは約0.2～4mgを1～3回に分割投与できる。

【0067】

【発明の実施の形態】以下に、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例および参考例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0068】実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC（Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F<sub>254</sub>を用いた。また、検出にはUV検出器あるいはリンモリブデン酸による呈色反応を採用した。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、メルク社製のシリカゲル60（70～230メッシュ）を用いた。分取TLCプレートとしては、メルク社製の60F<sub>254</sub>を用いた。高速液体クロマトグラフィーのカラムとしては、YMC Pack ODS SH-343-5（ワイエムシー社製）を用いた。室温とあるのは通常約10℃から35℃の温度を意味する。

【0069】NMR（核磁気共鳴）スペクトルはバリアン Gemini-200型スペクトロメーター（<sup>1</sup>H-NMR:200MHz）あるいはブルカー DPX-300型スペクトロメーター（<sup>1</sup>H-NMR:300MHz）を用いて測定した。内部基準としてテトラメチルシランを用い、全 $\delta$ 値をppmで示した。また、本明細書の略号は以下の通りである。

CDCl<sub>3</sub>：重クロロホルム、DMSO-d<sub>6</sub>：重ジメチルスルホキシド、Hz：ヘルツ、J：カップリング定数、m：マルチプレット、q：クワルテット、t：トリプレット、d：ダブルット、s：シングレット、br：ブロード、dd：ダブルダブルット、ddd：ダブルダブルダブルット。

【0070】

【実施例】実施例1 3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-フェノキシベンズアルデヒド1.70g（8.58mmol、アルドリッチ社製）をエタノール20mlに溶解後、酢酸ナトリウム1.42g（17.3mmol）、ヒドロキシアミン塩酸塩766mg（11.0mmol）の水溶液10mlを加えた後、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して、4-フェノキシベンズアルデヒドオキシム1.82g（収率99%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR（300MHz, CDCl<sub>3</sub>）

$\delta$ ：8.12(1H, s), 7.77(1H, brs), 7.54(2H, d, J=8.7H

z), 7.37(2H, m), 7.15(1H, m), 7.05(2H, m), 7.00(2H, d, J=8.7Hz).

得られた4-フェノキシベンズアルデヒドオキシム1.82g (8.53mmol)をメタノール60mlに溶解後、10%パラジウム活性炭素182mg、濃塩酸4滴を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下で濃縮し、4-フェノキシベンジルアミン1.60g (収率94%)を無色油状物として得た。得られた4-フェノキシベンジルアミン1.60g (8.03mmol)をトルエン24mlに溶解後、無水マレイン酸787mg (8.03mmol)を加え室温で2時間攪拌した。得られた沈殿を濾取して、N-(4-フェノキシベンジル)マレイン酸モノアミド1.50g (収率63%)を白色粉末として得た。ベンジルアミン11.7ml (0.11mol)、トリエチルアミン15.0ml (0.11mol)、ジエチルエーテル500mlの混合物に室温で攪拌しながら、二硫化炭素7.1ml (0.12mol)をゆっくりと滴下し

計算値: C, 64.91; H, 4.79; N, 6.06; S, 13.86.

実測値: C, 65.33; H, 4.73; N, 5.99; S, 13.76.

【0071】実施例2 3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例1で得られたN-(4-フェノキシベンジル)マレイン酸モノアミド595mg (2.00mmol)をアセトン10mlに溶解後、氷冷下、二硫化炭素120 $\mu$ l (2.00mmol)、イソブチルアミン199 $\mu$ l (2.00mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出

計算値: C, 61.66; H, 5.64; N, 6.54; S, 14.96.

実測値: C, 61.83; H, 5.54; N, 6.49; S, 14.96.

【0072】実施例3 3-(2-*t*-ブトキシカルバモイルエチル)-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドエチレンジアミン4.01ml (60.0mmol)をテトラヒドロフラン30mlに溶解後、氷冷下攪拌しながら二炭酸-*t*-ブチル4.59ml (20.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液10mlを30分かけて滴下した後、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(80:20-50:50)で溶出し、N-*t*-ブトキシカルバモイル(Boc)-エチレンジアミン2.92g (収率91%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 4.88(1H, m), 3.17(2H, m), 2.80(2H, t, J=5.8Hz), 1.45(9H, s).

実施例1で得られたN-(4-フェノキシベンジル)マ

レイン酸モノアミド595mg (2.00mmol)およびベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩569mg (2.00mmol)をエタノール10mlに溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(70:30-60:40)で溶出し、3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド119mg (収率13%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%): C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として

した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(80:20-70:30)で溶出し、3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド257mg (収率30%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%): C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として

レイン酸モノアミド30.0g (101mmol)を酢酸400mlに溶解後、8時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、トルエンに溶解し、不溶物を濾過した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(80:20)で溶出し、ヘキサン-酢酸エチルから粉末化してN-(4-フェノキシ)ベンジルマレイン酸モノアミド8.41g (収率30%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 7.32(4H, m), 7.10(1H, m), 6.98(2H, m), 6.93(2H, d, J=8.7Hz), 6.70(2H, s), 4.64(2H, s).

得られたN-(4-フェノキシベンジル)マレイン酸モノアミド595mg (2.00mmol)をエタノール10mlに溶解後、氷冷下、二硫化炭素120 $\mu$ l (2.00mmol)、上記で得られたN-Boc-エチレンジアミン320mg (2.00mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（60：40）溶出面分を濃縮後、分取高速液体クロマトグラフィー（カラム：YMC Pack SH-343-5 ODS、移動層：70%アセトニトリル水、流速10ml/min）で分画し、主生成物を集め、減圧下で濃縮後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固して3-（2-*t*-ブトキシカルバモイルエチル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド525mg（収率51%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.34(2H, m), 7.22(2H, d, J=8.7Hz), 7.11(1H, m), 6.98(4H, m), 6.00(1H, m), 5.08(1H, m), 4.42(3H, m), 4.33(1H, m), 4.08(1H, m), 3.50(1H, m), 3.42(1H, m), 3.06(2H, m), 1.39(9H, s).

【0073】実施例4 3-（3-*t*-ブトキシカルバモイルプロピル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例3と同様の方法により、1, 3-ジアミノプロパン4.45g（60.0mmol）、二炭酸ジ-*t*-ブチル4.49ml（20.0mmol）からN-Boc-1, 3-ジアミノプロパン2.93g（収率84%）を無色油状物として得た。得られたN-Boc-1, 3-ジアミノプロパン348mg（2.00mmol）、N-（4-フェノキシベンジル）マレイミド559mg（2.00mmol）、二硫化炭素120μl（2.00mmol）から実施例3と同様の方法で処理し、得られた反応液に水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナト

計算値：C, 59.65; H, 6.12; N, 7.33.

実測値：C, 59.83; H, 6.09; N, 7.45.

【0075】実施例6 3-（2-アミノエチル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド塩酸塩

実施例3で得られた3-（2-*t*-ブトキシカルバモイルエチル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド425mg（0.824mmol）を4N塩酸/酢酸エチル

計算値：C, 53.14; H, 4.91; N, 9.30; S, 14.19.

実測値：C, 53.32; H, 4.69; N, 9.37; S, 13.91.

【0076】実施例7 3-（3-アミノプロピル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド塩酸塩

実施例4で得られた3-（3-*t*-ブトキシカルバモイルプロピル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド421mg（0.795mmol）を4N塩酸/酢酸エチル4.0mlに溶解し、室温で0.5時間攪拌した。反

リウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（60：40-50：50）で溶出し、濃縮乾固して3-（3-*t*-ブトキシカルバモイルプロピル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド521mg（収率49%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ : 7.34(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.7Hz), 7.11(1H, m), 6.98(4H, m), 5.91(1H, m), 4.88(1H, m), 4.50(1H, dd, J=8.7, 4.1Hz), 4.42(2H, d, J=5.7Hz), 4.07(2H, m), 3.11(3H, m), 2.89(1H, dd, J=16.0, 8.7Hz), 1.87(2H, m), 1.43(9H, s).

【0074】実施例5 3-（4-*t*-ブトキシカルバモイルブチル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド  
実施例3と同様の方法により、1, 4-ジアミノブタン5.00g（56.7mmol）、二炭酸ジ-*t*-ブチル4.34ml（28.9mmol）からN-Boc-1, 4-ジアミノブタン3.48g（収率98%）を無色油状物として得た。得られたN-Boc-1, 4-ジアミノブタン377mg（2.00mmol）、N-（4-フェノキシベンジル）マレイミド559mg（2.00mmol）、二硫化炭素120μl（2.00mmol）から実施例4と同様の方法で処理し、3-（4-*t*-ブトキシカルバモイルブチル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド528mg（収率49%）を白色粉末として得た。

元素分析値（%）：C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>として

4.0ml（国産化学社製）に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧下で濃縮し、析出物を濾取して3-（2-アミノエチル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド塩酸塩289mg（収率84%）を白色粉末として得た。

元素分析値（%）：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>・HClとして

反応液に水を加えた後、減圧下で濃縮後、XAD-I 40ml（アンバーライト社製）に吸着させ、水160mlで洗浄後、50%メタノール水および80%メタノール水で溶出した。減圧下で濃縮後、凍結乾燥して3-（3-アミノプロピル）-4-オキソ-N-（4-フェノキシベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド塩酸塩203mg（収率55%）を白色粉末として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{21}H_{23}N_3O_3S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

計算値 : C, 52.11; H, 5.41; N, 8.68; S, 13.25.

実測値 : C, 52.40; H, 5.24; N, 8.86; S, 13.45.

【0077】実施例8 3-(4-アミノブチル)-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド塩酸塩

実施例5で得られた3-(4-t-ブトキシカルバモイルブチル)-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド428mg (0.787mmol) を実施例7と同様の方法

計算値 : C, 54.03; H, 5.56; N, 8.59; S, 13.11.

実測値 : C, 53.67; H, 5.46; N, 8.87; S, 13.16.

【0078】実施例9 N-(4-(2-クロロフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

2-クロロフェノール3.00g (23.3mmol) をピリジン50mlに溶解し、4-ブロモベンゾニトリル5.10g (28.0mmol)、炭酸カリウム6.40g (46.3mmol)を加え、100℃で2時間撹拌した。反応液に酸化銅4.60g (57.8mmol)を加え、120℃でさらに20.5時間撹拌した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮、酢酸エチルに溶解した。この溶液を10%炭酸水素ナトリウム溶液で、3回洗浄し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(95:5)で溶出した画分を減圧下で濃縮、4-(2-クロロフェノキシ)ベンゾニトリル2.30g (収率43%)を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7.61(2H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.51(1H, dd,  $J=7.9, 1.6$ Hz), 7.33(1H, ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.7$ Hz), 7.22(1H, ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.6$ Hz), 7.13(1H, dd,  $J=7.9, 1.6$ Hz), 6.94(2H, d,  $J=8.9$ Hz).

得られた4-(2-クロロフェノキシ)ベンゾニトリル2.30g (10.0mmol)をテトラヒドロフラン100mlに溶解し、氷浴中で撹拌しながら、水素化リチウムアルミニウム1.14g (30.0mmol)を少量ずつ加え、氷浴中で1.5時間、室温に戻し、さらに19.5時間撹拌した。反応液に水を加え、不溶物を濾去し、希塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで洗浄した。水層に水酸化ナトリウムを加えて塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、4-(2-クロロフェノキシ)ベンジルアミン1.49g (収率64%)を褐色油状物として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7.45(1H, dd,  $J=7.9, 1.7$ Hz), 7.34-7.17(3H, m), 7.

計算値 : C, 57.07; H, 5.01; N, 6.05; S, 13.85.

実測値 : C, 57.38; H, 5.12; N, 6.17; S, 13.82.

として

で処理し、3-(4-アミノブチル)-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド塩酸塩221mg (収率59%)を白色粉末として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{22}H_{25}N_3O_3S_2 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

08(1H, m), 7.02-6.90(3H, m), 3.85(2H, s).

得られた4-(2-クロロフェノキシ)ベンジルアミン1.49g (6.38mmol)、無水マレイン酸690mg (7.04mmol)を酢酸50mlに溶解し、120℃で15.5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(90:10-80:20)で溶出した画分を減圧下で濃縮、N-(4-(2-クロロフェノキシ)ベンジル)マレイミド674mg (収率34%)を白色粉末として得た。

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 7.45(1H, dd,  $J=7.9, 1.6$ Hz), 7.32(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.21(1H, ddd,  $J=7.9, 7.9, 1.7$ Hz), 7.09(1H, ddd,  $J=7.9, 7.9, 1.7$ Hz), 6.98(1H, dd,  $J=7.9, 1.6$ Hz), 6.88(2H, d,  $J=8.6$ Hz), 6.71(2H, s), 4.64(2H, s).

イソブチルアミン11.0ml (0.11mol)、トリエチルアミン23.0ml (0.17mol)、ジエチルエーテル500mlの混合物に室温で撹拌しながら、二硫化炭素7.1ml (0.12mol)をゆっくりと滴下した。その後、さらに室温で2時間撹拌した。析出した沈殿を濾取して、イソブチルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩25.4g (収率92%)を無色針状晶として得た。上記で得られたN-(4-(2-クロロフェノキシ)ベンジル)マレイミド313mg

(1.0mmol)とイソブチルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩276mg (1.1mmol)をエタノール15mlに溶解し、室温で13.5時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(80:20)で溶出した画分を減圧下で濃縮し、エタノールから再結晶してN-(4-(2-クロロフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド255mg (収率55%)を無色針状晶として得た。

元素分析値 (%) :  $C_{22}H_{23}N_2O_3S_2Cl$ として



【0079】実施例10 N-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-プロモベンゾニトリル、4-クロロフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られたN-(4-(4-クロロフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して淡褐色鱗片状晶として得た。(収率19%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.29(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.96(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.93(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 5.80(1H, brt), 4.53(1H, dd,  $J=10.0, 3.8\text{Hz}$ ), 4.43(2H, d,  $J=5.$

計算値: C, 60.24; H, 5.71; N, 6.11; S, 13.98.

実測値: C, 60.22; H, 5.75; N, 6.15; S, 14.07.

【0081】実施例12 3-イソブチル-N-(4-(3-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-プロモベンゾニトリルおよび3-メトキシフェノールから調製した4-(3-メトキシフェノキシ)ベンジルアミン1.74g (7.6mmol)と無水マレイン酸824mg (8.4mmol)を酢酸50mlに溶解し、120℃で13時間加熱した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(20:80)で溶出した画分を減圧下で濃縮して、N-(4-(3-メトキシフェノキシ)ベンジル)マレイミド1.37g (収率62%)を黄色油状物として得

計算値: C, 60.24; H, 5.71; N, 6.11; S, 13.98.

実測値: C, 60.35; H, 5.69; N, 6.20; S, 13.89.

【0082】実施例13 3-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-プロモベンゾニトリル、4-メトキシフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルア

計算値: C, 60.24; H, 5.71; N, 6.11; S, 13.98.

実測値: C, 60.42; H, 5.68; N, 6.08; S, 13.32.

【0083】実施例14 3-(2-メトキシエチル)-N-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例13で調製したN-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよび2-メトキシエチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、3-(2-メトキシエチル)-N-(4-(4-メトキシフェノ

7Hz), 3.84(2H, m), 3.20(1H, dd,  $J=16.1, 3.8\text{Hz}$ ), 2.78(1H, dd,  $J=16.1, 10.0\text{Hz}$ ), 2.27(1H, m), 0.91(3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 0.91(3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ).

【0080】実施例11 3-イソブチル-N-(4-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-プロモベンゾニトリル、2-メトキシフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られた3-イソブチル-N-(4-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して黄色立方晶として得た。(収率71%)

元素分析値(%):  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として

計算値: C, 60.24; H, 5.71; N, 6.11; S, 13.98.

実測値: C, 60.22; H, 5.75; N, 6.15; S, 14.07.

た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.31(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.22(1H, m), 6.95(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.71(2H, s), 6.65(1H, m), 6.56(2H, m), 4.65(2H, s), 3.77(3H, s).

得られたN-(4-(3-メトキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、実施例9と同様の方法により、3-イソブチル-N-(4-(3-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドを黄色粉末として得た。(収率25%)

元素分析値(%):  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として

計算値: C, 60.24; H, 5.71; N, 6.11; S, 13.98.

実測値: C, 60.35; H, 5.69; N, 6.20; S, 13.89.

ミン、二硫化炭素から、得られた3-イソブチル-N-(4-(4-メトキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して淡黄色針状晶として得た。(収率48%)

元素分析値(%):  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ として

計算値: C, 60.24; H, 5.71; N, 6.11; S, 13.98.

実測値: C, 60.42; H, 5.68; N, 6.08; S, 13.32.

キシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドを白色粉末として得た。(収率16%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.19(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.97(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 5.83(1H, brt), 4.53(1H, dd,  $J=9.9, 3.8\text{Hz}$ ), 4.40(2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.22(2H, m), 3.81(3H, s), 3.64(2H, dd,  $J=5.6,$

5.6Hz), 3.33(3H, s), 3.17(1H, dd, J=16.1, 3.8Hz), 2.80(1H, dd, J=16.1, 9.9Hz).

【0084】実施例15 N-(4-(4-エトキシフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-ブロモベンゾニトリル、4-エトキシフェノールおよび無水マレイン酸から

計算値: C, 60.99; H, 5.97; N, 5.93; S, 13.57.

実測値: C, 61.01; H, 5.79; N, 6.01; S, 13.48.

【0085】実施例16 3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-プロポキシフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-ブロモベンゾニトリル、4-プロポキシフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-プロポキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチル

計算値: C, 61.70; H, 6.21; N, 5.76; S, 13.18.

実測値: C, 62.03; H, 6.09; N, 5.95; S, 12.97.

【0086】実施例17 3-イソブチル-N-(4-(4-イソプロポキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-ブロモベンゾニトリル、4-イソプロポキシフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-イソプロポキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、

計算値: C, 61.70; H, 6.21; N, 5.76; S, 13.18.

実測値: C, 61.55; H, 6.06; N, 5.81; S, 12.99.

【0087】実施例18 3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-n-ペンチルオキシフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-ブロモベンゾニトリル、4-ペンチルオキシフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-n-ペンチルオキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミ

計算値: C, 63.01; H, 6.66; N, 5.44; S, 12.46.

実測値: C, 63.12; H, 6.55; N, 5.46; S, 12.29.

【0088】実施例19 3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-ブロモベンゾニトリル、4-フェノキシフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドを淡黄色粉末として得た。(収率46%)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.34(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.5Hz), 7.09(1H, t, J=7.4Hz), 7.03-6.90(8H, m), 5.79(1H, brt), 4.53(1

調製したN-(4-(4-エトキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、N-(4-(4-エトキシフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドを白色粉末として得た。(収率10%)

元素分析値(%): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>として

ルアミン、二硫化炭素から、得られた3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-プロピルオキシフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して淡黄色針状晶として得た。(収率30%)

元素分析値(%): C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>として

トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られた3-イソブチル-N-(4-(4-イソプロポキシフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して黄色針状晶として得た。(収率28%)

元素分析値(%): C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>として

ン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られた3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-n-ペンチルオキシフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して黄色針状晶として得た。(収率30%)

元素分析値(%): C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>として

H, dd, J=10.0, 3.8Hz), 4.42(2H, d, J=5.6Hz), 3.84(2H, m), 3.19(1H, dd, J=16.1, 3.8Hz), 2.78(1H, dd, J=16.1, 10.0Hz), 2.27(1H, m), 0.91(3H, d, J=6.7Hz), 0.90(3H, d, J=6.7Hz).

【0089】実施例20 N-(4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド  
実施例9と同様の方法により、4-ブロモベンゾニトリル、4-ベンジルオキシフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、N-(4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセ

タミドを淡黄色粉末として得た。(収率35%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.46–7.28 (5H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.97–6.85 (6H, m), 5.77 (1H, brt), 5.04 (2H, s), 4.52 (1H, d,  $J=10.0, 3.8\text{ Hz}$ ), 4.40 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.83 (2H, m), 3.18 (1H, dd,  $J=16.1, 3.8\text{ Hz}$ ), 2.76 (1H, dd,  $J=16.1, 10.0\text{ Hz}$ ), 2.27 (1H, m), 0.91 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 0.90 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ).

計算値: C, 62.42; H, 5.92; N, 6.33; S, 14.49.

実測値: C, 62.41; H, 5.64; N, 6.38; S, 14.44.

【0091】実施例22 3-イソブチル-N-(4-(4-イソプロピルフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-ブロモベンゾニトリル5.00g (27.5mmol)をピリジン100mlに溶解後、4-イソプロピルフェノール8.24g (60.5mmol)、炭酸カリウム15.2g (110mmol)を加え、100℃で2時間攪拌後、酸化銅10.9g (138mmol)を加え、21時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(100:0-95:5)で溶出し、4-(4-イソプロピルフェノキシ)ベンゾニトリル6.30g (収率97%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.58(2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.99(4H, m), 2.94(1H, m), 1.27(6H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

得られた4-(4-イソプロピルフェノキシ)ベンゾニ

計算値: C, 63.80; H, 6.42; N, 5.95; S, 13.63.

実測値: C, 63.73; H, 6.31; N, 5.98; S, 13.61.

【0092】実施例23 N-(4-(4-t-ブチルフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例22と同様に4-ブロモベンゾニトリル5.00g (27.5mmol)、4-t-ブチルフェノール8.26g (55.0mmol)から4-(4-t-ブチルフェノキシ)ベンゾニトリル6.64g (収率96%)を白色粉末として得た。水素化リチウムアルミニウムで還元後、無水マレイン酸2.55g (26.0mmol)と反応してN-(4-(4-t-ブチルフェノキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド7.37g (収率

計算値: C, 64.43; H, 6.65; N, 5.78.

実測値: C, 64.90; H, 6.53; N, 5.37.

【0090】実施例21 3-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例9と同様の方法により、4-ブロモベンゾニトリル、4-メチルフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-メチルフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られた3-イソブチル-N-(4-(4-メチルフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して淡黄色針状晶として得た。(収率40%)

元素分析値(%):  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として

トリル6.30g (26.5mmol)をジエチルエーテル100mlに溶解後、水素化リチウムアルミニウム2.02g (53.1mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、トルエン200mlに溶解し、無水マレイン酸2.60g (26.5mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。得られた析出物を濾取してN-(4-(4-イソプロピルフェノキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド7.50g (収率87%)を白色粉末として得た。得られたN-(4-(4-イソプロピルフェノキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド679mg (2.00mmol)、二硫化炭素120 $\mu\text{l}$  (2.00mmol)、イソブチルアミン199 $\mu\text{l}$  (2.00mmol)を実施例2と同様の方法で処理し、3-イソブチル-N-(4-(4-イソプロピルフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド428mg (収率46%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%):  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として

80%)を白色粉末として得た。得られたN-(4-(4-t-ブチルフェノキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド707mg (2.00mmol)、二硫化炭素120 $\mu\text{l}$  (2.00mmol)、イソブチルアミン199 $\mu\text{l}$  (2.00mmol)を実施例2と同様の方法で処理し、N-(4-(4-t-ブチルフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド274mg (収率28%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%):  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として

【0093】実施例24 3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-n-ペンチルフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド  
 実施例22と同様に4-プロモベンゾニトリル5.00g (27.5mmol)、4-n-ペンチルフェノール9.41ml (55.0mmol) から4-(4-n-ペンチル)フェノキシベンゾニトリル7.19g (収率98%) を無色油状物として得た。水素化リチウムアルミニウムで還元後、無水マレイン酸2.27g (23.1mmol) と反応してN-(4-(4-n-ペンチルフェノキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド7.34

計算値: C, 65.03; H, 6.87; N, 5.62; S, 12.86.

実測値: C, 65.07; H, 6.61; N, 5.63; S, 12.84.

【0094】実施例25 N-(4-(4-シクロペンチルフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド  
 実施例9と同様の方法により、4-プロモベンゾニトリル、4-シクロペンチルフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-シクロペンチルフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、

計算値: C, 65.29; H, 6.49; N, 5.64.

実測値: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.63.

【0095】実施例26 N-(4-(4-シクロヘキシルフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド  
 実施例9と同様の方法により、4-プロモベンゾニトリル、4-シクロヘキシルフェノールおよび無水マレイン酸から調製したN-(4-(4-シクロヘキシルフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、

計算値: C, 65.85; H, 6.71; N, 5.49; S, 12.56.

実測値: C, 65.78; H, 6.52; N, 5.61; S, 12.49.

【0096】実施例27 3-イソブチル-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)フェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例22と同様に4-プロモベンゾニトリル5.00g (27.5mmol)、4-(2-メトキシエチル)フェノール8.37mg (55.0mmol) から4-(4-(2-メトキシエチル)フェノキシ)ベンゾニトリル6.47g (収率93%) を無色油状物として得た。水素化リチウムアルミニウムで還元後、無水マレイン酸2.41g (24.6mmol) と反応してN-(4-(4-(2-メトキシエチル)フェノキシ)ベン

計算値: C, 61.70; H, 6.21; N, 5.76; S, 13.18.

実測値: C, 61.69; H, 6.14; N, 5.77; S, 13.21.

【0097】実施例28 3-イソブチル-N-(4-(4-メチルチオフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド  
 実施例9と同様の方法により、4-プロモベンゾニトリル、4-メチルチオフェノールおよび無水マレイン酸か

g (収率87%) を白色粉末として得た。得られたN-(4-(4-n-ペンチルフェノキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド735mg (2.00mmol)、二硫化炭素120μl (2.00mmol)、イソブチルアミン199μl (2.00mmol) を実施例2と同様の方法で処理し、3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(4-n-ペンチルフェノキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド305mg (収率31%) を白色粉末として得た。

元素分析値 (%):  $C_{27}H_{34}N_2O_3S_2$  として

トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られたN-(4-(4-シクロペンチルフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して淡黄色針状晶として得た。(収率33%)

元素分析値 (%):  $C_{27}H_{32}N_2O_3S_2$  として

トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られたN-(4-(4-シクロヘキシルフェノキシ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドをエタノールから再結晶して淡黄色針状晶として得た。(収率38%)

元素分析値 (%):  $C_{28}H_{34}N_2O_3S_2$  として

ジル)マレイン酸モノアミド7.75g (収率89%) を白色粉末として得た。得られたN-(4-(4-(2-メトキシエチル)フェノキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド711mg (2.00mmol)、二硫化炭素120μl (2.00mmol)、イソブチルアミン199μl (2.00mmol) を実施例2と同様の方法で処理し、3-イソブチル-N-(4-(4-(2-メトキシエチル)フェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド338mg (収率35%) を白色粉末として得た。

元素分析値 (%):  $C_{25}H_{30}N_2O_3S_2$  として

ら調製したN-(4-(4-メチルチオフェノキシ)ベンジル)マレイミドおよびイソブチルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から、得られた3-イソブチル-N-(4-(4-メチルチオフェノキシ)ベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミ

ドをエタノールから再結晶して淡黄色針状品として得た。(収率41%)

計算値: C, 58.20; H, 5.52; N, 5.90; S, 20.27.

実測値: C, 58.32; H, 5.37; N, 5.87; S, 20.05.

【0098】実施例29 3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(2-ピリジルオキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-シアノフェノール8.00g(67.2mmol)をメタノール80mlに溶解後、ふっ化カリウム3.90g(67.2mmol)を加え、室温で0.5時間攪拌した。濃縮後、ジエチルエーテル加え、粉末化して複合体11.6g(収率97%)を白色粉末として得た。この複合体5.00g(28.2mmol)をジメチルスルホキシド50mlに溶解後、2-クロロ-5-ニトロピリジン4.47g(28.2mmol)を加え、110℃で4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸エチルから粉末化して4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)ベンゾニトリル5.37g(収率79%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 9.02(1H, d, J=2.8Hz), 8.55(1H, dd, J=9.0, 2.8Hz), 7.76(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(1H, d, J=9.0Hz).

得られた4-(5-ニトロ-2-ピリジルオキシ)ベンゾニトリル4.84g(20.1mmol)を酢酸エチル100ml、テトラヒドロフラン10mlに溶解後、10%パラジウム活性炭素500mgを加え、水素雰囲気下6時間攪拌した。触媒を濾過した後、濃縮乾固した。残留物をホルムアミド45mlに溶解後、トリフルオロ酢酸2.71ml(35.2mmol)、亜硝酸ナトリウム1.39gの水溶液4mlを加え、室温で20分攪拌した。さらにトリエチルアミン8.40ml(60.3mmol)を加え、室温で20分攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(85:15-80:20)で溶出して4-(2-ピリジルオキシ)ベンゾニトリル1.76g(収率45%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.22(1H, dd, J=4.9, 1.9Hz), 7.77(1H, m), 7.68(2H, d, J=8.9Hz), 7.24(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, dd,

計算値: C, 58.72; H, 5.40; N, 9.78; S, 14.93.

実測値: C, 58.90; H, 5.35; N, 9.50; S, 14.70.

【0099】実施例30 3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-フェニルチオベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

元素分析値(%): C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>として

J=7.3, 4.9Hz), 7.02(1H, d, J=8.3Hz).

得られた4-(2-ピリジルオキシ)ベンゾニトリル1.76g(8.97mmol)をテトラヒドロフラン50mlに溶解後、水素化リチウムアルミニウム681mg(17.9mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加え、酢酸エチルで2回抽出後、1N塩酸水10mlで抽出した。水層はpH9に調整後、食塩を加えた後、酢酸エチルで3回再抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮乾固して4-(2-ピリジルオキシ)ベンジルアミン1.54g(収率86%)を無色油状物として得た。得られた4-(2-ピリジルオキシ)ベンジルアミン1.54g(7.69mmol)を酢酸30mlに溶解し、無水マレイン酸754mg(7.69mmol)を加えた後、16時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(70:30)で溶出後、濃縮乾固してN-(4-(2-ピリジルオキシ)ベンジル)マレイミド950mg(収率44%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.18(1H, dd, J=4.9, 1.9Hz), 7.68(1H, m), 7.40(2H, d, J=8.3Hz), 7.08(2H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, m), 6.90(1H, d, J=8.3Hz), 6.71(2H, s), 4.67(2H, s).

得られたN-(4-(2-ピリジルオキシ)ベンジル)マレイミド560mg(2.00mmol)をエタノール10mlに溶解後、氷冷下、二硫化炭素120μl(2.00mmol)、イソブチルアミン199μl(2.00mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(50:50)で溶出して3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(2-ピリジルオキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド510mg(収率59%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として

4-プロモベンゾニトリル1.5g(8.20mmol)をピリジン50mlに溶解し、チオフェノール1.85ml(18.0mmol)、炭酸カリウム4.55

g (32.8 mmol) を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液に酸化銅3.28 g (41.0 mmol) を加え、120℃でさらに21.5時間攪拌した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮、酢酸エチルに溶解した。この溶液を10%炭酸水素ナトリウム水で、3回洗浄し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(100：0-90：10)で溶出した画分を減圧下で濃縮して、4-フェニルチオベンゾニトリル1.69 g (収率98%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.54-7.40(7H, m), 7.16(2H, d, J=8.5Hz).

得られた4-フェニルチオベンゾニトリル1.69 g (8.0 mmol) をテトラヒドロフラン50 ml に溶解し、氷浴中で攪拌しながら、水素化リチウムアルミニウム911 mg (24.0 mmol) を少量ずつ加え、氷浴中で45分攪拌した後、室温に戻し、さらに10.5時間攪拌した。反応液に水を加え、不溶物を濾去し、減圧下で濃縮、残留物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、4-フェニルチオベンジルアミン602 mg (収率35%)を黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37-7.19(9H, m), 3.85(2H, brt).

得られた4-フェニルチオベンジルアミンおよび無水マレイン酸、ベンジルアミン、トリエチルアミン、二硫化炭素から実施例9と同様の方法により、3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-フェニルチオベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミドを灰色粉末として得た。(収率4%)

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.43-7.26(12H, m), 7.18(2H, d, J=8.1Hz), 5.77(1H, brt), 5.24(1H, d, J=14.2Hz), 5.14(1H, d, J=14.2Hz), 4.54(1H, dd, J=10.0, 3.8Hz), 4.42(2H, d, J=5.7Hz), 3.18(1H, dd, J=16.1, 3.8Hz), 2.78(1H, dd, J=16.1, 10.0Hz).

【0100】実施例31 N-(4-ベンジルベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-ベンゾイル安息香酸3.00 g (13.3 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド30 ml に溶解し、炭酸カリウム1.10 g (7.98 mmol)、よう化メチル994 μl (16.0 mmol) を加え、室温で5時間攪拌後、さらに炭酸カリウム1.10 g (7.98 mmol)、よう化メチル497 μl (8.00 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸エチルか

ら粉末化して4-ベンゾイル安息香酸メチルエステル2.80 g (収率88%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 8.15(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(2H, d, J=8.3Hz), 7.81(2H, m), 7.62(1H, m), 7.50(2H, m), 3.97(3H, s).

トリフルオロ酢酸50 ml、ジクロロメタン30 ml の混液に水素化ほう素ナトリウム2.66 g (70.2 mmol) を加えた後、得られた4-ベンゾイル安息香酸メチルエステル2.80 g (11.7 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した後、さらに水素化ほう素ナトリウム1.33 g (35.1 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(100：0-90：10)で溶出して4-ベンジル安息香酸メチルエステル2.74 g (収率 定量的)を無色油状物として得た。得られた4-ベンジル安息香酸メチルエステル3.75 g (16.5 mmol) をジエチルエーテル80 ml に溶解後、水素化リチウムアルミニウム1.25 g (33.0 mmol) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮乾固して4-ベンジルベンジルアルコール3.22 g (収率98%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.28(4H, m), 7.19(5H, m), 4.65(2H, s), 3.98(2H, s).

ビリジニウムクロクロメート(PCC)13.0 g (60.4 mmol) をジクロロメタン200 ml に懸濁した溶液中に、得られた4-ベンジルベンジルアルコール3.00 g (15.1 mmol) のジクロロメタン溶液20 ml を滴下した。室温で0.5時間攪拌した後、イソプロピルアルコールを50 ml 添加してしばらく攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物に水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(90：10)で溶出して4-ベンジルベンズアルデヒド2.42 g (収率82%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 9.98(1H, s), 7.80(2H, d, J=8.1Hz), 7.35(2H, d, J=8.1Hz), 7.27(3H, m), 7.18(2H, m), 4.06(2H, s).

得られた4-ベンジルベンズアルデヒド2.20 g (11.2 mmol) をエタノール30 ml に溶解後、酢酸ナトリウム1.84 g (22.4 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩1.01 g (14.6 mmol) の水

溶液15mlを加えた後、0.5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(90:10-85:15)で溶出して4-ベンジルベンズアルデヒドオキシム2.07g(収率88%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 8.11(1H, s), 7.49(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22(7H, m), 3.99(2H, s).

得られた4-ベンジルベンズアルデヒドオキシム2.00g(9.47mmol)をメタノール50mlに溶解後、10%パラジウム活性炭素200mgを加えた後、水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。触媒を濾去した後、減圧下で濃縮乾固して4-ベンジルベンジルアミン1.73g(収率93%)を無色油状物として得た。得られた4-ベンジルベンジルアミン1.73g(8.77mmol)をトルエン20ml、酢酸エチル

計算値: C, 64.76; H, 6.14; N, 6.57; S, 15.03.

実測値: C, 64.92; H, 6.21; N, 6.66; S, 14.75.

【0101】実施例32 3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(フェニルジメチル)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例31で得られた4-ベンゾイル安息香酸メチルエステル3.42g(14.2mmol)をニトロメタン40mlに溶解後、オルトギ酸トリメチル15.5ml(142mmol)、無水メタノール5.75ml(142mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸265 $\mu\text{l}$ (3.00mmol)を加え、4時間加熱還流した後、さらにオルトギ酸トリメチル15.5ml(142mmol)、無水メタノール5.75ml(142mmol)を加え、3時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水に加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(98:2)で溶出して4-(フェニルジメチル)安息香酸メチルエステル2.88g(収率71%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.96(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.48(2H, m), 7.30(2H, m), 7.23(1H, m), 3.88(3H, s), 3.13(6H, s).

得られた4-(フェニルジメチル)安息香酸メチルエステル4.30g(15.0mmol)をジエチルエーテル80mlに溶解後、水素化リチウムアルミニウム1.14g(30.0mmol)を加え、室温で1

20mlの混液に溶解後、無水マレイン酸860mg(8.77mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。減圧下で濃縮後、析出物を濾取してN-(4-ベンジルベンジル)マレイン酸モノアミド1.69g(収率65%)を白色粉末として得た。得られたN-(4-ベンジルベンジル)マレイン酸モノアミド591mg(2.00mmol)をアセトン10mlに溶解後、氷冷下、二硫化炭素120 $\mu\text{l}$ (2.00mmol)、イソブチルアミン199 $\mu\text{l}$ (2.00mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(70:30)で溶出してN-(4-ベンジルベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド321mg(収率38%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%):  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ として

時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(90:10-80:20)で溶出して4-ヒドロキシメチルベンゾフェノンジメチルアセタール3.72g(収率96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 7.49(4H, m), 7.28(5H, m), 4.65(2H, s), 3.12(6H, s).

得られた4-ヒドロキシメチルベンゾフェノンジメチルアセタール3.72g(14.4mmol)を実施例31と同様の方法でPCCで酸化して4-ホルミルベンゾフェノンジメチルアセタール2.45g(収率66%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 9.98(1H, s), 7.82(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.69(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.49(2H, m), 7.28(3H, m), 3.14(6H, s).

得られた4-ホルミルベンゾフェノンジメチルアセタール2.45g(9.56mmol)を実施例31と同様の方法で処理して、4-ヒドロキシミノベンゾフェノンジメチルアセタール1.48g(収率57%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 8.11(1H, s), 7.51(6H, m), 7.28(3H, m), 3.13(6H, s).

得られた4-ヒドロキシミノベンゾフェノンジメチルアセタール1.48g(5.45mmol)を実施例31と同様の方法で処理してN-(4-(フェニルジメ

キシメチル) ベンジル) マレイン酸モノアミド1.59 g (収率82%)を白色粉末として得た。得られたN-(4-(フェニルジメトキシメチル) ベンジル) マレイン酸モノアミド1.42 g (4.00 mmol)をアセトン40 mlに溶解後、氷冷下、二硫化炭素360  $\mu$ l (6.00 mmol)、イソブチルアミン597  $\mu$ l (6.00 mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無

計算値: C, 61.70; H, 6.21; N, 5.76; S, 13.18.

実測値: C, 61.92; H, 6.17; N, 5.60; S, 12.92.

【0102】実施例33 N-(4-ベンゾイルベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例32で得られた3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(フェニルジメトキシメチル) ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド617 mg (1.27 mmol)をテトラヒドロフラン25 mlに溶解後、1N塩酸12.5 mlを加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル

計算値: C, 62.70; H, 5.49; N, 6.36; S, 14.56.

実測値: C, 62.89; H, 5.40; N, 6.28; S, 14.51.

【0103】実施例34 3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-フェニルベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-シアノビフェニル3.00 g (16.7 mmol、東京化成社製)をジエチルエーテル25 mlに溶解した液を、水素化リチウムアルミニウム634 mg (16.7 mmol)のジエチルエーテル25 ml溶液の中に添加した。室温で1時間攪拌後、氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、トルエン50 mlに溶解後、無水マレイン酸1.64 g (16.7 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。得られた沈殿を濾取して、N-(4-フェニルベンジル) マレイン酸モノアミド3.31 g (収率81%)を白色粉末として得た。得ら

計算値: C, 65.91; H, 5.09; N, 6.15; S, 14.08.

実測値: C, 65.66; H, 5.04; N, 6.07; S, 13.85.

【0104】実施例35 3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-(フェニルカルバモイル) ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-アミノメチル安息香酸5.00 g (33.1 mmol)をメタノール100 mlに溶解後、二炭酸ジ-*t*-ブチル7.60 ml (33.1 mmol)、トリエチルアミン4.61 ml (33.1 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、10%クエン酸水で1回、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸エチルから粉末化して4-(N-

水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(80:20-70:30)で溶出して3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(フェニルジメトキシメチル) ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド686 mg (収率35%)を無色油状物として得た。

元素分析値(%):  $C_{25}H_{30}N_2O_4S_2$ として

層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(60:40-50:50)で溶出してN-(4-ベンゾイルベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド508 mg (収率91%)を無色油状物として得た。

元素分析値(%):  $C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$ として

れたN-(4-フェニルベンジル) マレイン酸モノアミド563 mg (2.00 mmol)および実施例1で調製したベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩569 mg (2.00 mmol)をエタノール10 mlに溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物をヘキサン:酢酸エチルから粉末化し、3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-フェニルベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド128 mg (収率14%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%):  $C_{25}H_{22}N_2O_2S_2 \cdot 0.5 H_2O$ として

Boc-アミノメチル) 安息香酸7.67 g (収率92%)を白色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )

$\delta$ : 8.07(2H, d,  $J=8.1$ Hz), 7.38(2H, d,  $J=8.1$ Hz), 4.96(1H, m), 4.40(2H, d,  $J=5.3$ Hz), 1.47(9H, s).

得られた4-(N-Boc-アミノメチル) 安息香酸1.51 g (6.00 mmol)をテトラヒドロフラン20 mlに溶解後、カルボニルジイミダゾール972 mg (6.00 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した後、アニリン546  $\mu$ l (6.00 mmol)を加え、室温で72時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢



酸エチルを加え、10%くえん酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（70：30-60：40）で溶出して、4-（N-Boc-アミノメチル）ベンズアニリド554mg（収率28%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ：7.73(3H, m), 7.64(2H, m), 7.38(4H, m), 7.15(1H, m), 4.97(1H, m), 4.38(2H, d, J=6.0Hz), 1.47(9H, s).

得られた4-（N-Boc-アミノメチル）ベンズアニリド554mg（1.70mmol）をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、室温で1時間静置した後、減圧下で濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで4回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン50mlに溶解後、無水マレイ

計算値：C, 63.78; H, 4.73; N, 8.58; S, 13.10.

実測値：C, 63.51; H, 4.68; N, 8.69; S, 13.10.

【0105】実施例36 N-（4-（ベンゾイルアミノ）ベンジル）-3-ベンジル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-アミノベンジルアミン5.30g（43.4mmol）をメタノール100mlに溶解後、二炭酸ジ-*t*-ブチル9.97ml（43.4mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル（70：30-60：40）で溶出して、4-（N-Boc-アミノメチル）アニリン8.61g（収率89%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ：7.07(2H, d, J=8.3Hz), 6.64(2H, d, J=8.3Hz), 4.71(1H, m), 4.18(2H, d, J=5.3Hz), 3.65(2H, brs), 1.45(9H, s).

得られた4-（N-Boc-アミノメチル）アニリン8.9mg（4.00mmol）をピリジン5mlに溶解後、無水安息香酸905mg（4.00mmol）を加え、室温で3時間静置した。反応液を減圧下で濃縮後、ヘキサン-酢酸エチルから粉末化して4'-（N-Boc-アミノメチル）ベンズアニリド1.08g（収率83%）を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ：7.86(3H, m), 7.60(2H, d, J=8.3Hz), 7.50(3H, m), 7.29(2H, d, J=8.3Hz), 4.85(1H, m), 4.30(2H, d, J=5.7Hz), 1.47(9H, s).

計算値：C, 63.78; H, 4.73; N, 8.58; S, 13.10.

実測値：C, 63.90; H, 4.75; N, 8.57; S, 13.10.

【0106】実施例37 3-イソブチル-4-オキソ-N-（4-（フェニルウレニル）ベンジル）-2-チ

ン酸196mg（2.00mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、N-（4-（フェニルカルバモイル）ベンジル）マレイン酸モノアミド530mg（収率96%）を白色粉末として得た。得られたN-（4-（フェニルカルバモイル）ベンジル）マレイン酸モノアミド530mg（1.63mmol）および実施例1で調製したベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩464mg（1.63mmol）をエタノール10mlに溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、4℃に静置して、生じた沈殿を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出後、酢酸エチルから粉末化して3-ベンジル-4-オキソ-N-（4-（フェニルカルバモイル）ベンジル）-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド97.4mg（収率10%）を白色粉末として得た。

元素分析値（%）：C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として

計算値：C, 63.78; H, 4.73; N, 8.58; S, 13.10.

実測値：C, 63.51; H, 4.68; N, 8.69; S, 13.10.

得られた4'-（N-Boc-アミノメチル）ベンズアニリド1.08g（3.31mmol）を4N塩酸/酢酸エチル10mlを加え、室温で1時間攪拌した。生じた沈殿を濾取した後、トルエン15mlに懸濁後、トリエチルアミン2.40ml、無水マレイン酸325mg（3.07mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、酢酸エチルから粉末化してN-（4-（ベンゾイルアミノ）ベンジル）マレイン酸モノアミド990mg（収率99%）を白色粉末として得た。得られたN-（4-（ベンゾイルアミノ）ベンジル）マレイン酸モノアミド649mg（2.00mmol）および実施例1で調製したベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩569mg（2.00mmol）をエタノール10mlに溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：メタノール（100：0-95：5）で溶出後、酢酸エチルから粉末化して3-ベンジル-N-（4-（ベンゾイルアミノ）ベンジル）-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド163mg（収率16%）を白色粉末として得た。

元素分析値（%）：C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として

計算値：C, 63.78; H, 4.73; N, 8.58; S, 13.10.

実測値：C, 63.90; H, 4.75; N, 8.57; S, 13.10.

オキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例36で得られた4-（N-Boc-アミノメチ

ル) アニリン 889 mg (4.00 mmol) をピリジン 10 ml に溶解後、フェニルイソシアネート 435 μl (4.00 mmol) を加え、60℃で1時間加熱撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルから粉末化してN-(4-(N-Boc-アミノメチル)フェニル)-N'-フェニルウレア 1.31 g (収率96%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 8.64(1H, s), 8.62(1H, s), 7.44(2H, m), 7.38(2H, d, J=8.3Hz), 7.27(3H, m), 7.14(2H, d, J=8.3Hz), 6.95(1H, m), 4.05(2H, d, J=6.0Hz), 1.39(9H, s).

得られたN-(4-(N-Boc-アミノメチル)フェニル)-N'-フェニルウレア 1.31 g (3.84 mmol) をトリフルオロ酢酸 5 ml に溶解後、0.5時間静置した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチル:テトラヒドロフラン 2:1の混合液で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、トルエン 10 ml、ピリジン 10 ml、テトラヒドロフラン 50 ml の混液に溶解後、無水マレイン酸 377 mg (3.84 mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。減圧下で濃縮

計算値: C, 58.70; H, 5.57; N, 11.91; S, 13.63

実測値: C, 58.65; H, 5.48; N, 11.91; S, 13.42

【0107】実施例38 N-(4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例36で得られた4-(N-Boc-アミノメチル)アニリン 889 mg (4.00 mmol) をピリジン 10 ml に溶解後、ベンゼンスルホニルクロリド 510 μl (4.00 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (80:30-70:30) で溶出して、N-(4-(N-Boc-アミノメチル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド 1.11 g (収率77%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.76(2H, m), 7.54(1H, m), 7.44(2H, m), 7.15(2H, d, J=8.5Hz), 7.02(2H, d, J=8.5Hz), 6.71(1H, br s), 4.80(1H, m), 4.23(2H, d, J=5.7Hz), 1.44(9H, s).

得られたN-(4-(N-Boc-アミノメチル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド 1.11 g (3.06 mmol) を4N塩酸/酢酸エチル 10 ml に溶解後、室温で1時間撹拌した。析出した粉末を濾取して4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジルアミン塩酸塩 808 mg (収率88%) を白色粉末として得た。得られた4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジルアミン塩酸塩

後、水を加え、酢酸エチル:テトラヒドロフラン 2:1の混合液で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮、酢酸エチルから粉末化してN-(4-(フェニルウレニル)ベンジル)マレイン酸モノアミド 1.11 g (収率85%) を白色粉末として得た。得られたN-(4-(フェニルウレニル)ベンジル)マレイン酸モノアミド 679 mg (2.00 mmol) をアセトン 40 ml に溶解し、氷冷下、二硫化炭素 360 μl (6.00 mmol)、イソブチルアミン 597 μl (6.00 mmol) を加えた後、室温で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:メタノール (100:0-80:20) で溶出後、酢酸エチルから粉末化して3-イソブチル-4-オキソ-N-(4-(フェニルウレニル)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド 129 mg (収率14%) を白色粉末として得た。

元素分析値 (%) : C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として

808 mg (2.70 mmol) をトルエン 15 ml、ピリジン 5 ml、テトラヒドロフラン 20 ml の混液に溶解後、無水マレイン酸 300 mg (3.06 mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチル:テトラヒドロフラン 2:1の混合液で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル:酢酸 (30:70:1-10:90:1) で溶出し、減圧下で濃縮乾固した後、酢酸エチルで粉末化してN-(4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル)マレイン酸モノアミド 746 mg (収率77%) を白色粉末として得た。得られたN-(4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル)マレイン酸モノアミド 721 mg (2.00 mmol) をエタノール 10 ml に溶解後、実施例9で調製したイソブチルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩 501 mg (2.00 mmol) を加えた後、室温で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル (50:50-40:60) で溶出して、N-(4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル)-3-イソブチル-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド 34.7 mg (収率4%) を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 7.77(2H, m), 7.56(1H, m), 7.45(2H, m), 7.13(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.02(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 5.87(1H, m), 4.51(1H, dd,  $J=9.8, 3.8\text{Hz}$ ), 4.37(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.83(2H, m), 3.17(1H, dd,  $J=16.2, 3.8\text{Hz}$ ), 2.77(1H, dd,  $J=16.2, 9.8\text{Hz}$ ), 2.26(1H, m), 0.91(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.90(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

【0108】実施例39 3-ベンジル-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-シアノフェノール596mg (5.00mmol)、炭酸カリウム415mg (3.00mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド10mlの混合物にベンジルブロミド714 $\mu$ l (6.00mmol)を滴下した。60℃で5時間攪拌した後、さらに炭酸カリウム69mg (0.50mmol)、ベンジルブロミド119 $\mu$ l (1.00mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(90:10-80:20)で溶出し、濃縮乾固して4-ベンジルオキシベンゾニトリル1.03g

(収率98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  : 7.59(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.41(5H, m), 7.02(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 5.12(2H, s).

得られた4-ベンジルオキシベンゾニトリル1.03g

計算値：C, 64.30; H, 5.19; N, 5.77; S, 13.21.

実測値：C, 64.60; H, 4.86; N, 5.67; S, 13.20.

【0109】実施例40 3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-(2-フェニルエチルオキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例39と同様の方法で4-シアノフェノール、(2-ブロモエチル)ベンゼンおよび無水マレイン酸からN-(4-(2-フェニルエチルオキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミドを得た。得られたN-(4-(2-フェニルエチルオキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミド

計算値：C, 66.10; H, 5.34; N, 5.71; S, 13.07.

実測値：C, 66.24; H, 5.11; N, 5.64; S, 13.06.

【0110】実施例41 3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド

実施例39と同様の方法で4-シアノフェノール、1-ブロモ-3-フェニルプロパンおよび無水マレイン酸からN-(4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジル)マレイン酸モノアミドを得た。得られたN-(4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジル)マレイン酸

計算値：C, 66.64; H, 5.59; N, 5.55; S, 12.71.

実測値：C, 66.70; H, 5.41; N, 5.57; S, 12.70.

【0111】実施例42 3-ベンジル-N-(4-シ

(4.92mmol)をジエチルエーテル30mlに溶解後、水素化リチウムアルミニウム181mg (4.92mmol)を加え、室温で30分間攪拌した後、さらに水素化リチウムアルミニウム181mg (4.92mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、トルエン15mlに溶解し、無水マレイン酸482mg (4.92mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、N-(4-ベンジルオキシベンジル)マレイン酸モノアミド649mg (収率42%)を白色粉末として得た。得られたN-(4-ベンジルオキシベンジル)マレイン酸モノアミド622mg (2.00mmol)および実施例1で調製したベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩569mg (2.00mmol)をエタノール10mlに溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、残留物を酢酸エチルから粉末化し、3-ベンジル-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド135mg (収率14%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%)： $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

651mg (2.00mmol)および実施例1で調製したベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩569mg (2.00mmol)と反応し、3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-(2-フェニルエチルオキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド142mg (収率15%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%)： $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として

モノアミド679mg (2.00mmol)および実施例1で調製したベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩569mg (2.00mmol)と反応し、3-ベンジル-4-オキソ-N-(4-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンジル)-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド41.2mg (収率4%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%)： $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ として

クロヘキシルオキシベンジル)-4-オキソ-2-チオ

キソ-5-チアゾリジンアセタミド

4-シアノフェノール1.79g (15.0mmol)、トリフェニルホスフィン5.90g (22.5mmol)、シクロヘキサノール1.56ml (15.0mmol)をジクロロメタン60mlに溶解後、ジエチルアゾジカルボキシラート3.54ml (22.5mmol)を加え、室温で72時間撹拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(100:0-95:5)で溶出し、4-シクロヘキシルオキシベンゾニトリル1.18g (収率39%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.56(2H, d, J=8.9Hz), 6.92(2H, d, J=8.9Hz), 4.32(1H, m), 1.98(2H, m), 1.80(2H, m), 1.56(3H, m), 1.37(3H, m).

得られた4-シクロヘキシルオキシベンゾニトリル1.18g (5.87mmol)をジエチルエーテル30mlに溶解後、水素化リチウムアルミニウム446mg (11.7mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に氷冷下、水を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮乾固して4-シ

計算値: C, 64.07; H, 6.02; N, 5.98; S, 13.68.

実測値: C, 64.22; H, 5.75; N, 5.98; S, 13.77.

【0112】実施例43 2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド N-(4-フェノキシベンジル)マレイミド200mg (0.72mmol)、チオウレア55mg (0.72mmol)をエタノール15mlに溶解し、48時間加熱還流した。晶出物をろ取り、エタノールで洗浄後、エタノール5mlに溶解し、3N塩酸5mlを加えて85℃で16時間撹拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：クロロホルム(3:97)で溶出し、2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド110mg (収率43%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 11.95(1H, s), 8.58(1H, t, J=5.8Hz), 7.41-6.94(9H, m), 4.64(1H, dd, J=8.9, 4.0Hz), 4.26(2H, d, J=5.8Hz), 3.04(1H, dd, J=16.5, 4.0Hz), 2.85(1H, dd, J=16.5, 8.9Hz).

【0113】実施例44 2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド

ベンゾイルイソチオシアネート3.26g (0.02mol)をクロロホルム20mlに溶解し、室温撹拌下、イソブチルアミン1.46g (0.02mol)のクロロホルム溶液5mlを滴下した。3時間撹拌後、反応液を濃縮乾固し、残留物にメタノール20mlを加え、さ

クロヘキシルオキシベンジルアミン1.19g (収率99%)を無色油状物として得た。得られた4-シクロヘキシルオキシベンジルアミン1.19g (5.80mmol)をトルエン15mlに溶解後、無水マレイン酸569mg (5.80mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。得られた沈殿を濾過し、N-(4-シクロヘキシルオキシベンジル)マレイン酸モノアミド1.56g (収率88%)を白色粉末として得た。得られたN-(4-シクロヘキシルオキシベンジル)マレイン酸モノアミド607mg (2.00mmol)および実施例1で調製したベンジルジチオカルバミン酸トリエチルアミン塩569mg (2.00mmol)をエタノール10mlに溶解後、室温で16時間撹拌した。反応液を濃縮後、水を加えて4℃に静置し、得られた沈殿を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(70:30-60:40)で溶出後、ヘキサン：酢酸エチルから粉末化し、3-ベンジル-N-(4-シクロヘキシルオキシベンジル)-4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジンアセタミド77.6mg (収率8%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%): C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>として

らに炭酸カリウム2.07g (0.015mol)の水溶液5mlを加えた。室温で3時間撹拌後、反応液を濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：クロロホルム(1:99)で溶出し、1-イソブチル-2-チオウレア1.72g (収率65%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 6.62(1H, brs), 6.04(2H, brs), 3.32(0.7H, brs), 2.97(1.3H, brs), 1.91(1H, m), 0.98(6H, d, J=6.7Hz).

得られた1-イソブチル-2-チオウレア230mg (0.82mmol)、N-(4-フェノキシベンジル)マレイミド109mg (0.82mmol)から実施例43と同様の方法により、2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド80mg (収率24%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.37-6.90(9H, m), 6.02(1H, brs), 4.52(1H, dd, J=9.8, 3.8Hz), 4.41(2H, d, J=5.7Hz), 3.43(2H, d, J=7.5Hz), 3.20(1H, dd, J=16.1, 3.8Hz), 2.75(1H, dd, J=16.1, 9.8Hz), 2.06(1H, m), 0.89(6H, d, J=6.6Hz).

【0114】実施例45 2, 4-ジオキソ-3-(2-メトキシエチル)-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド

2-メトキシエチルアミン751mg (0.01mmol)、ベンゾイルイソチオシアネート1.63g (0.01mmol) から実施例44と同様の方法により、1-(2-メトキシエチル)-2-チオウレア1.29g (収率96%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.60-7.00(1H, m), 6.80-6.15(2H, m), 3.85-3.25(4H, m), 3.39(3H, s).

得られた1-(2-メトキシエチル)-2-チオウレア96mg (0.72mmol)、N-(4-フェノキシベンジル) マレイミド200mg (0.72mmol) から実施例43と同様の方法により、2, 4-ジオキソ-3-(2-メトキシエチル)-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド41mg (収率14%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 6.03(1H, brs), 4.54(1H, dd, J=9.8, 3.7Hz), 4.41(2H, d, J=5.6Hz), 3.82(2H, t, J=5.6Hz), 3.55(2H, t, J=5.5Hz), 3.32(3H, s), 3.20(1H, dd, J=16.1, 3.8Hz), 2.78(1H, dd, J=16.1, 9.9Hz).

【0115】実施例46 2, 4-ジオキソ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド

3-アミノプロパノール751mg (0.01mol)、ベンゾイルイソチオシアネート1.63g (0.01mol) から実施例44と同様の方法により、1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-チオウレア1.06g (収率79%) を無色針状品として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 7.54(1H, brs), 7.35-6.70(2H, m), 4.48(1H, brs), 3.55-2.95(4H, m), 1.70-1.50(2H, m).

得られた1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-チオウレア96mg (0.72mmol)、N-(4-フェノキシベンジル) マレイミド200mg (0.72mmol) から実施例43と同様の方法により、2, 4-ジオキソ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド125mg (収率42%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 6.14(1H, brs), 4.50(1H, dd, J=8.9, 3.9Hz), 4.40(2H, d, J=5.6Hz), 3.77(2H, t, J=6.2Hz), 3.60(2H, t, J=5.8Hz), 3.13(1H, dd, J=16.1, 4.0Hz), 2.87(1H, dd, J=16.1, 8.9Hz), 2.11(1H, brs), 1.90-1.75(2H, m).

【0116】実施例47 3-アミノプロピル-2, 4-

-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド

ベンゾイルイソチオシアネート672μl (5.00mmol) をクロロホルム10ml に溶解後、実施例4で調製したN-Boc-1, 3-ジアミノプロパン871mg (5.00mmol) のクロロホルム溶液5ml を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(80:20)で溶出して、1-(N-Boc-3-アミノプロピル)-3-ベンゾイル-2-チオウレア1.31g (収率78%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 10.83(1H, brs), 9.02(1H, s), 7.85(2H, m), 7.63(1H, m), 7.52(2H, m), 4.89(1H, m), 3.80(2H, m), 3.24(2H, m), 1.85(2H, m), 1.45(9H, s).

得られた1-(N-Boc-3-アミノプロピル)-3-ベンゾイル-2-チオウレア1.31g (3.88mmol) をメタノール50ml に溶解後、炭酸ナトリウム247mg (2.33mmol) の水溶液20ml を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(20:80-0:100)で溶出して、1-(N-Boc-3-アミノプロピル)-2-チオウレア934mg (収率 定量的) を無色油状物として得た。得られたN-Boc-3-アミノプロピルチオウレア500mg (2.14mmol) をエタノール20ml に溶解後、N-(4-フェノキシベンジル) マレイミド598mg (2.14mmol) を加え、48時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、ヘキサン:酢酸エチルから粉末化して、3-(N-Boc-3-アミノプロピル)-2-イミノ-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド515mg (収率47%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 9.14(1H, m), 8.54(1H, t, J=5.5Hz), 7.38(2H, m), 7.27(2H, d, J=7.9Hz), 7.13(1H, m), 6.97(4H, m), 6.83(1H, m), 4.27(1H, m), 4.22(2H, d, J=5.5Hz), 3.37(1H, m), 3.18(1H, m), 3.07(1H, m), 2.95(2H, m), 2.50(1H, m), 1.63(2H, m), 1.37(9H, s).

得られた3-(N-Boc-3-アミノプロピル)-2-イミノ-4-オキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド465mg (0.907mmol) をエタノール5ml、3N塩酸水5ml の混液に溶解後、14時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、飽和食塩水を加え、pH7に調整した後、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水

で洗浄後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルから粉末化して3-アミノプロピル-2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド 3.5 mg (収率14%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

δ: 8.70 (1H, t, J=6.0 Hz), 8.01 (2H, brs), 7.38 (2H, m), 7.27 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.12 (1H, m), 6.97 (4H, m), 4.68 (1H, dd, J=7.5, 4.0 Hz), 4.26 (2H, d, J=6.0 Hz), 3.57 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.09 (1H, dd, J=16.6, 4.0 Hz), 2.96 (1H, dd, J=16.6, 7.5 Hz), 2.79 (2H, m), 1.83 (2H, m).

【0117】実施例48 2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-3-[3-(ピロリジン-2-オン-1-イル)プロピル]-5-チアゾリジンアセタミド

1-(3-アミノプロピル)ピロリジン-2-オン 1.42 g (0.01 mol)、ベンゾイルイソチオシアネート 1.63 g (0.01 mol) から実施例44と同様の方法により、1-[3-(ピロリジン-2-オン-1-イル)プロピル]-2-チオウレア 1.91 g (収率95%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.55(1H, brs), 6.30(2H, brs), 3.60-3.30(6H, m), 2.70-2.35(2H, m), 2.15-1.95 (2H, m), 1.90-1.75(2H, m).

得られた1-[3-(ピロリジン-2-オン-1-イル)プロピル]-2-チオウレア 145 mg (0.72 mmol)、N-(4-フェノキシベンジル)マレイミド 200 mg (0.72 mmol) から実施例43と同様の方法により、2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-3-[3-(ピロリジン-2-オン-1-イル)プロピル]-5-チアゾリジンアセタミド 72 mg (収率21%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 6.68(1H, brs), 4.53(1H, dd, J=8.7, 4.9 Hz), 4.43-4.38(2H, m), 3.61(2H, t, J=7.0 Hz), 3.37(2H, t, J=7.3 Hz), 3.38-3.20(2H, m), 3.15(1H, dd, J=15.8, 5.1 Hz), 2.89(1H, dd, J=15.8, 8.7 Hz), 2.29(2H, t, 8.1 Hz), 2.08-1.82 (4H, m).

【0118】実施例49 2, 4-ジオキソ-3-(3-モルホリノプロピル)-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド

N-(3-アミノプロピル)モルホリン 1.44 g (0.01 mol)、ベンゾイルイソチオシアネート 1.63 g (0.01 mol) から実施例44と同様の

方法により、1-(3-モルホリノプロピル)-2-チオウレア 1.99 g (収率98%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.60-7.00 (3H, m), 3.90-3.50 (4H, m), 3.40-3.20 (2H, m), 2.70-2.30 (6H, m), 1.95-1.65 (2H, m).

得られた1-(3-モルホリノプロピル)-2-チオウレア 240 mg (1.18 mmol)、N-(4-フェノキシベンジル)マレイミド 300 mg (1.08 mmol) から実施例43と同様の方法により、2, 4-ジオキソ-3-(3-モルホリノプロピル)-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンアセタミド 200 mg (収率38%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 7.40-6.90(9H, m), 6.05-5.90(1H, m), 4.50(1H, dd, J=9.4, 3.8 Hz), 4.42(2H, d, J=5.6 Hz), 3.73-3.66 (6H, m), 3.16(1H, dd, J=16.1, 3.9 Hz), 2.81(1H, dd, J=16.1, 9.4 Hz), 2.54-2.34(6H, m), 1.90-1.72(2H, m).

【0119】実施例50 2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド

D, L-グルタミン酸 4.00 g (27.2 mmol)、臭化カリウム 9.71 g (81.6 mmol)を2.5 N臭化水素酸水 218 ml (544 mmol)に溶解後、-10℃に冷却した後、亜硝酸ナトリウム 4.69 g (68.0 mmol)を1時間かけて徐々に添加し、さらに-5℃で2時間攪拌した。反応液に食塩を加えた後、酢酸エチルで5回抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、エタノール 100 mlに溶解後、濃硫酸 500 μlを加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル(95:5)で溶出して、2-ブromo-グルタル酸ジエチル 1.83 g (収率25%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ: 4.35 (1H, dd, J=8.3, 5.7 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.51 (2H, m), 2.34 (2H, m), 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz).

得られた2-ブromo-グルタル酸ジエチル 2.92 g (10.9 mmol)をメトキシエタノール 30 mlに溶解後、実施例44で調製した1-イソブチル-2-チ

オウレア 1.44 g (10.9 mmol) を加え、10℃で1.5時間加熱撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、食塩水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (30 : 70 - 20 : 80) で溶出し、濃縮乾固して2-イミノ-3-イソブチル-4-オキソ-5-チアゾリジンプロピオン酸エチルエステルと2-イソブチルイミノ-4-オキソ-5-チアゾリジンプロピオン酸エチルエステルとの混合物 2.53 g (収率 85%) を無色油状物として得た。得られた混合物 510 mg (1.96 mmol) をメトキシエタノール 8 ml に溶解後、2 N 塩酸水 2 ml を加え、16時間加熱還流した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (70 : 30) 溶出画分を減圧下で濃縮して2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-5-チアゾリジンプロピオン酸メトキシエチルエステル 162 mg (収率 27%) を無色油状物として、ヘキサン：酢酸エチル (60 : 40) 溶出画分を減圧下で濃縮して2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジンプロピオン酸メトキシエチルエステル 203 mg (収率 42%) を無色油状物としてそれぞれ得た。

2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-5-チアゾリジンプロピオン酸メトキシエチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  : 4.33 (1H, m), 4.26 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.56 (2H, m), 2.49 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.06 (1H, m), 0.90 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.89 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジンプロピオン酸メトキシエチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  : 8.42 (1H, brs), 4.43 (1H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.26 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.43 (2H, m), 3.39 (3H, s), 2.56 (2H, m), 2.49 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.06 (1H, m), 0.90 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.89 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ).  
 計算値 : C, 64.77; H, 6.14; N, 6.57; S, 7.52.  
 実測値 : C, 64.94; H, 6.30; N, 6.63; S, 7.71.

【0120】実施例 51 2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド

実施例 50 で調製した 2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジンプロピオン酸メトキシエチルエステル 203 mg (0.821 mmol) を実施例 50 と同様の方法により、加水分解して 2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジンプロピオン酸 146 mg (収率 94%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  : 12.15 (1H, brs), 4.56 (1H, dd,  $J=7.9, 4.5\text{Hz}$ ), 2.33 (3H, m), 2.04 (1H, m).  
 得られた 2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジンプロピオ

nd,  $J=7.5, 5.3\text{Hz}$ ), 4.26 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.39 (3H, s), 2.59 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.29 (1H, m).

得られた 2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-5-チアゾリジンプロピオン酸メトキシエチルエステル 162 mg (0.534 mmol) を酢酸 2 ml、濃塩酸 2 ml の混液に溶解後、1時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮後、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮して2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-5-チアゾリジンプロピオン酸 124 mg (収率 95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  : 4.34 (1H, dd,  $J=7.7, 5.5\text{Hz}$ ), 3.44 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.06 (1H, m), 0.90 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.89 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

得られた 2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-5-チアゾリジンプロピオン酸 124 mg (0.505 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解後、4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩 119 mg (0.505 mmol)、HOBt 68.2 mg (0.505 mmol)、WSC 96.8 mg (0.505 mmol)、トリエチルアミン 70.4  $\mu\text{l}$  (0.505 mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、10% ぐえん酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (60 : 40 - 50 : 50) で溶出して2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド 162 mg (収率 75%) を無色油状物として得た。

元素分析値 (%) :  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  として

ン酸 146 mg (0.772 mmol) を実施例 50 と同様の方法により、4-フェノキシベンジルアミン塩酸塩と縮合して、4-ジオキソ-N-(4-フェノキシベンジル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド 139 mg (収率 49%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  : 11.76 (1H, brs), 8.42 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, m), 7.26 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, m), 6.97 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.24 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, m), 2.05 (1H, m).

【0121】実施例 52 2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-N-(4-フェノキシフェニル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド

実施例50で調製した2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-5-チアゾリジンプロピオン酸245mg (1.00mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解後、4-フェノキシアニリン185mg (1.00mmol)、シアノりん酸ジエチル150 $\mu$ l (1.00mmol)、トリエチルアミン139 $\mu$ l (1.00mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルを加え、10%クエン酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄

計算値：C, 64.06; H, 5.86; N, 6.79; S, 7.77.

実測値：C, 64.04; H, 5.84; N, 6.88; S, 7.71.

【0122】実施例53 2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシフェニル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド

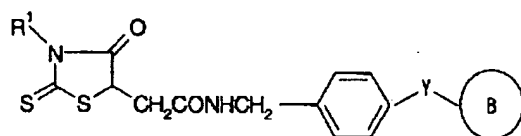
実施例51で調製した2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジンプロピオン酸177mg (0.936mmol)を

計算値：C, 60.66; H, 4.53; N, 7.86; S, 9.00.

実測値：C, 60.70; H, 4.47; N, 7.95; S, 9.00.

【0123】以下に実施例化合物の構造式を記載する。

【表1】



実施例	R <sup>1</sup>	B	Y
1	Bn	Ph	0
2	iBu	Ph	0
3	tBuOCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph	0
4	tBuOCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph	0
5	tBuOCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph	0
6	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HCl	Ph	0
7	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HCl	PhO	0
8	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> HCl	Ph	0
9	iBu	2-Cl-Ph	0
10	iBu	4-Cl-Ph	0
11	iBu	2-OMe-Ph	0
12	iBu	3-OMe-Ph	0
13	iBu	4-OMe-Ph	0
14	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-OMe-Ph	0
15	iBu	4-OEt-Ph	0
16	iBu	4-O-nPr-Ph	0
17	iBu	4-O-iPr-Ph	0
18	iBu	4-O-n-pentyl-Ph	0
19	iBu	4-OPh-Ph	0
20	iBu	4-OBn-Ph	0
21	iBu	4-Me-Ph	0
22	iBu	4-iPr-Ph	0
23	iBu	4-tBu-Ph	0
24	iBu	4-n-pentyl-Ph	0

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(70:30-60:40)で溶出し、ヘキサン-酢酸エチルから粉末化して2, 4-ジオキソ-3-イソブチル-N-(4-フェノキシフェニル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド215mg (収率52%)を白色粉末として得た。

元素分析値(%)：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして

実施例52と同様の方法により、4-フェノキシアニリンと縮合して2, 4-ジオキソ-N-(4-フェノキシフェニル)-5-チアゾリジンプロピオンアミド174mg (収率52%)を白色粉末として得た。

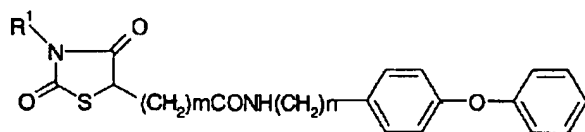
元素分析値(%)：C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして



2 5	iBu	4-cyclopentyl-Ph	0
2 6	iBu	4-cyclohexyl-Ph	0
2 7	iBu	4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe-Ph	0
2 8	iBu	4-SMe-Ph	0
2 9	iBu	2-pyridyl	0
3 0	Bn	Ph	S
3 1	iBu	Ph	CH <sub>2</sub>
3 2	iBu	Ph	CH(OMe) <sub>2</sub>
3 3	iBu	Ph	CO
3 4	Bn	Ph	結合手
3 5	Bn	Ph	CONH
3 6	Bn	Ph	NHCO
3 7	iBu	Ph	NHCONH
3 8	iBu	Ph	NHSO <sub>2</sub>
3 9	Bn	Ph	OCH <sub>2</sub>
4 0	Bn	Ph	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
4 1	Bn	Ph	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
4 2	Bn	cyclohexyl	0

【0124】

【表2】



実施例	R <sup>1</sup>	m	n
4 3	H	1	1
4 4	iBu	1	1
4 5	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1	1
4 6	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1	1
4 7	IL <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	1	1
4 8		1	1
4 9		1	1
5 0	iBu	2	1
5 1	H	2	1
5 2	iBu	2	0

【0125】参考例1 組換え型ヒトMMP-13酵素の生産  
Freije, J.M. らの論文(Journal of Biological Chemistry, 269: 16766-16773, 1994)に記載の配列を基に自体公知のPCR法でヒトMMP-13cDNA取得した。得られたヒトMMP-13cDNAを組み込んだpBlueBac4 (Invitrogen社)とBaculovirusベクターBac-N-Blue (Invitrogen社)をSf9細胞にco-transfectionし、MMP-13発現組換えウイルスを取得した。得られた組換えウイルスをHigh-Five細胞 (Invitrogen社)に感染させ、3日目の培養上清を酵素液とした。

【0126】参考例2 MMP-13阻害活性の測定法  
組換え型ヒトMMP-13、200 mM塩化ナトリウム、20 mM塩化カルシウム、0.1% Brij35、200 mMトリスー塩酸緩衝

液 (pH7.5) 及び種々の濃度の検体を含む75 μlに40 μMのMOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A<sub>2</sub>pr (DNP)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (株式会社ペプチド研究所製)を25 μl加えて反応を開始し、37℃で2時間保温した後、500 mMの酢酸ナトリウムー塩酸緩衝液 (pH3.0)を100 μl加えて反応を停止させた。遊離したMOCAc-Pro-Leu-Glyの量を蛍光光度計 (MTP-32/F2: コロナ電気株式会社製)を用いて励起波長330 nm、蛍光波長405 nmで測定した。なお、検体を加えないで同様に反応させたものの蛍光測定値を100%とし、50%阻害に必要な各検体の濃度をIC<sub>50</sub>値として示した。以下に本願実施例化合物のIC<sub>50</sub>値 (nM)を記載する。

実施例8の化合物 1  
実施例21の化合物 2

実施例 43 の化合物 1  
 実施例 47 の化合物 2  
 実施例 48 の化合物 2

【0127】

【発明の効果】本件化合物 (I) またはその塩は、優れた MMP 阻害作用、特に MMP-13 阻害作用を有する

ため、変形関節症、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症、癌、歯周病、角膜潰瘍、病的骨吸収（ページェット病など）、腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、自己免疫疾患（クローン病、シェーグレン病など）、癌転移、避妊などの安全な予防、治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 P 35/00		A 6 1 K 31/00	6 3 5
43/00			6 4 3 D
A 6 1 K 31/426		31/425	6 0 1
31/427			6 0 2
31/4439		31/44	6 1 3
C 0 7 D 277/36		C 0 7 D 277/36	
417/06	2 0 7	417/06	2 0 7
417/12	2 1 3	417/12	2 1 3
(72) 発明者 瀧澤 正之		F ターム (参考)	4C033 AD01 AD02 AD08
茨城県つくば市春日 1 丁目 7 番地 9 武田			4C063 AA01 BB03 BB07 CC62 DD04
春日ハイツ1003号			DD12 EE01
(72) 発明者 吉村 浩二			4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC82
茨城県つくば市春日 1 丁目 7 番地 9 武田			GA07 GA08 MA04 NA14 ZA33
春日ハイツ101号			ZA67 ZA97 ZB15 ZB26 ZC02